

NEUROPAATTISEN KIVUN KOHTAAMINEN TERVEYDENHUOLLOSSA

Miisa Mokka ja Mira Minkkinen

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Virtuaalipotilashanke

maaliskuu 2016

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Virtuaalipotilashanke

MIISA MOKKA ja MIRA MINKKINEN: NEUROPAATTISEN KIVUN KOHTAAMINEN TERVEYDENHUOLLOSSA

Kirjallinen työ, 37 s.

Ohjaaja: Marja-Liisa Sumelahti, neurol.el, Dos.

Maaliskuu 2016

Avainsanat: krooninen kipu, neuropatia, hermovaurio

Tämä syventävien opintojen kirjallisuuteen perustuva työ on katsaus neuropaattiseen kipuun ja siitä kärsivään potilaaseen terveydenhuollossa. Työ etenee loogisesti kivun teoriasta potilaan kohtaamiseen vastaanotolla ja lopulta itse kivun hoitoon.

Fysiologisen kivun piirteitä esitellään hermoston eri tasoilla. Anterolateraalisen kipuradan kulkua kuvaillaan periferiasta keskushermostoon. Myös tällä välillä toimivia hermosäietyyppisiä esitellään tarkemmin. Kipua välittäviä välittäjäaineita on runsaasti. Perifeerisiä ja keskushermostotasolla signaalia välittäviä aineita käsitellään omilla kappaleissaan. Kivun keskushermostollinen säätely on monimutkainen ja jatkuvasti tutkimisen kohteena oleva aihe, joka tässä syventävässä työssä on lähinnä mainintana. Neuropaattisen kivun kehittymiseen vaikuttaa moninainen joukko erilaisia patofysiologisia mekanismeja. Ne voidaan jaotella esimerkiksi muutoksen kohteena olevan hermoradan kohdan sijainnin mukaan. Muutoksia voi tapahtua koko hermoradan pituudella - perifeerisissä hermoissa, ganglioissa, selkäytimessä tai aivoissa.

Kipupotilaan tutkiminen -osuus käsittelee potilaan kohtaamista vastaanotolla. Anamneesin ja statuksen ottaminen kuvataan perusteellisesti ja lukijan työkaluiksi on tarjolla myös erilaisia muistilistoja ja taulukoita vastaanottotilanteen avuksi. Myös neuropaattiseen kipuun liittyvät termit ovat esiteltyinä omassa taulukossaan.

Kivun tutkimiseen liittyvät kuvantamismenetelmät ovat esitelty omilla kappaleissaan. Varsinkin ENMG-tutkimus on hyvin yleinen hermovaurioita tutkittaessa käytettävä menetelmä ja se on hyvä apuväline jo avoterveydenhuollossa. ENMG-tutkimukseen liittyvät termit ja periaatteet on käyty läpi niin taulukoituina kuin tarkemmin selitettynäkin sillä tasolla, jolla avoterveydenhuollossa toimivan lääkärin ne tulisi ymmärtää.

Neuropaattisen kivun hoito tuottaa harvoin potilaan toivomaa tulosta. Kivunlievitystaso vähenee yleensä lääkehoidolla parhaimmillaankin vain noin puolella. Hoito -osiossa käsitelläänkin hoitomenetelmien lisäksi potilaan oikeanlaista kohtaamista ja luottamuksen syntymistä potilaskontaktissa. Neuropaattisen kivun hoidossa käytettävät lääkkeet ovat vaikutusmekanismeiltaan hyvin erilaisia. Tässä työssä käsitellään käytetyimpiä lääkkeitä eli masennuslääkkeitä, epilepsialääkkeitä ja opioideja. Iholle annosteltavia lääkkeitä ja puudutushoitoja sivutaan. Myös tärkeimpiä lääkkeitömiä hoitoja käydään läpi.

Neuropaattisesta kivusta kärsivän potilaan käydessä avoterveydenhuollon vastaanotolla on hoitavan lääkärin tärkeä tietää myös hoitoon liittyvien eri tahojen tehtävänjako. Hoidon porrastus on jaoteltu omaan taulukkoonsa, jonka avulla tätä tehtävänjakoa on havainnollistettu.

Sisällys

1 JOHDANTO	1
2 NEUROPAATTISEN KIVUN MÄÄRITELMÄ	2
3 FYSIOLOGINEN KIPU	2
3.1 Kivun aistiminen hermoston eri tasoilla	2
3.2 Anterolateraalinen kipurata	3
3.2.1 Kipurata	3
3.2.2 Hermosäietyypit	5
3.3 Kivun välittäjäaineet	7
3.3.1 Perifeeriset välittäjäaineet	7
3.3.2 Keskushermostolliset välittäjäaineet	8
3.4 Säättely keskushermostotasolla	9
4 NEUROPAATTINEN KIPU	9
4.1 Neuropaattista kipua aiheuttavia tiloja	9
4.2 Sensorinen profiili	10
4.3 Kipujärjestelmän sensitoituminen	10
4.3.1 Sensitoituminen	11
4.3.2 Muutokset takasarvessa	12
4.3.3 Nosisieption disinhibitio	12
4.3.4 Sympaattinen vaikutus	13
4.3.5 Sentraalinen reorganisaatio	13
5 KIPUPOTILAAN TUTKIMINEN	14
5.1 Anamneesi	14
5.2 Status	16
5.2.1 Selkäkipupotilas	16
5.2.2 Neurologinen status selkäpotilaalla	18
5.2.3 Psykologinen status	19
5.3. Tutkimusmenetelmät	19
5.3.1 Natiiviröntgen	19
5.3.2 MRI	20
5.3.3 CT	20
5.3.4 Elektroneuromyografia eli ENMG	20

5.3.5. Ohutsäietutkimukset	22
6 NEUROPAATTISEN KIVUN HOITO	23
6.1 Yleistä neuropaattisen kivun hoidosta	23
6.2 Neuropaattisen kivun lääkehoitomuotojen toteuttaminen	24
6.2.1 Serotonergiset ja noradrenergiset lääkkeet	24
6.2.2 Epilepsialääkkeet	25
6.2.3 Lievät ja vahvat opioidit	26
6.2.4 Iholle annosteltavat lääkkeet	29
6.2.5 Puudutukset	29
6.3 Lääkehoidon aloitus ja seuranta	29
6.4 Lääkkeetön hoito	30
6.4.1 Stimulaatiohoidot	30
6.4.2 Fysioterapeuttiset menetelmät	31
6.4.3 Psykologiset menetelmät	32
7 HOIDON PORRASTUS	33
8 LÄHDELUETTELO.....	35

1 JOHDANTO

Tässä syventävien opintojen kirjallisessa työssä selvitetään kirjallisuuden pohjalta neuropaattisen kivun mekanismeja, diagnosointia ja hoitomenetelmiä perehtyen ensin kivun fysiologiseen aspektiin. Teksti on rakennettu niin, että aluksi lukija oppisi ymmärtämään kivun fysiologisen merkityksen. Tämän jälkeen kuvataan niitä muutoksia, jotka eri tekijöiden kautta johtavat kivun patologiseen luonteeseen. Mekanismin ymmärtäminen luo paremmat puitteet neuropaattisen kipupotilaan tutkimiselle ja lääkehoidon käsittämiseksi.

Kipupotilaan tutkimista käydään läpi anamneesin otosta statuksen kautta tutkimusmenetelmiin. Teksti antaa eväät potilaan kohtaamiseen ja kivun laadun selvittelyyn anamneesin yhteydessä, ohjaa statuksen tekemisessä ja siihen liittyvissä kliinisissä testeissä, sekä neuvoo jatkotutkimusten valitsemisessa. Tutkimusmenetelmien perusteet käydään myös peruspiirteittäin läpi. Selkäpotilaan statuksen ottaminen on esitelty selän ja neuropaattisen kivun vahvan yhteyden vuoksi, jotta lukija oppisi tunnistamaan varsinkin hermojuurten pinneteiloista johtuvan kivun.

Lääkehoitoa ja sen soveltamista terveydenhuollon eri osa-alueilla on käsitelty omassa kappaleessaan. Tekstissä myös avataan sitä, minkä takia vain harva potilas saa hoidoista täydellisen kivunlievityksen ja mitä on riittävä kivunlievitys. Myös lääkkeettömiä hoitoja on kuvattu, sillä niistä saattaa olla merkittävää hyötyä tietyille potilaille.

Neuropaattisen kipupotilaan hoidossa psykologiset tekijät ovat tärkeitä ja ne tulee ottaa hoidossa huomioon. Kipu ja etenkin neuropaattinen kipu saattaa kroonistuessaan muodostaa koko elämää hallitsevan noidankehän. Hoitohenkilökunnan on osattava ottaa huomioon kaikki eri osa-alueet, mikä taas vaatii tiivistä moniammatillista yhteistyötä. Ammattiryhmien välinen yhteistyö saattaa olla hyvin haasteellistakin, sillä se edellyttää ammattiryhmien välistä kunnioitusta, vuorovaikutusta ja hoitosuosittelun ajantasaisuutta sekä hoitolinjausten yhdenmukaisuutta.

2 NEUROPAATTISEN KIVUN MÄÄRITELMÄ

Neuropaattinen kipu on seurausta somatosensorisen systeemin leesioista tai sairaudesta¹. Fysiologisen kivun tehtävä on suojata kudoksia vaurioilta ja auttaa välttämään haitallisia toimintoja reflektoristen ja behavioraalisten käyttäytymismallien avulla. Neuropaattisella kivulla sen sijaan ei ole yleensä akuutista vauriosta varoittavaa funktiota, vaan se on ainoastaan vaiva potilaalle. Neuropaattinen kipu aiheutuu, kun hermoon kohdistuu vaurio tai sairaus. Tästä seuraa erilaisia somatosensorisen järjestelmän häiriöitä kuten kipua ja tuntoaistipuutosta.²

Krooninen kipu määritellään keston perusteella. Kudosvauriosta syntynyt akuutti kipu hellittää yleensä päivissä tai viikoissa. Kipu on kroonistunut, jos se on kestänyt yli 3-6 kuukautta tai voidaan katsoa, että kudosvaurion paranemiseen tarvittava aika on jo kulunut.³ Krooninen kipu ei ole sama asia kuin neuropaattinen kipu, mutta ne esiintyvät usein samaan aikaan. Neuropaattinen kipu on usein kroonista, sillä kivun syytä voi olla vaikea hoitaa tai edes tunnistaa. Tällöin kipua hoidetaan vain oireenmukaisesti ja syy jää taustalle.

3 FYSIOLOGINEN KIPU

3.1 Kivun aistiminen hermoston eri tasoilla

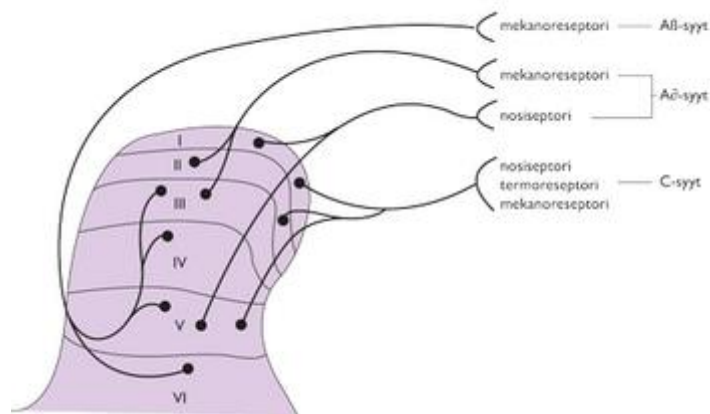
Kivun aistimisessa on neljä eri vaihetta. Transduktio tarkoittaa nosiseptorin eli hermosolun päässä olevan kipureseptorin depolarisaatiota. Transmissio on signaalin välittymistä keskushermostoon hermosoluja pitkin. Keskushermostossa toinen neuronin synapsi thalamuksessa, jossa syntyy ensimmäinen kipuaistimus. Kipu tunnistetaan kivuksi somatosensorisella kuorella. Perseptio tarkoittaa kipua keskushermostollisesti välittävien neuronien aktivoitumista ja kivun subjektiivista tuntemusta. Modulaatio tarkoittaa signaalin käsittelyä keskushermoston eri tasoilla. Keskushermostossa on laskevia ratoja, jotka päättyvät takasarveen ja aktivoituessaan muuntavat siellä etenevää signaalia - normaalisti inhiboiden kipuaistimusta. Myös takajuuressa olevat interneuronit vaikuttavat kipusignaalin etenemiseen.³

3.2 Anterolateraalinen kipurata

3.2.1 Kipurata

Fysiologiseen kipuun tarvitaan aina jokin stimulus, joka voi olla mekaaninen, termalinen tai kemiallinen ja sen intensiteetin on ylitettävä tietty kipukynnys. Kipurata alkaa primaarista afferentista hermosäikeestä, jonka päässä oleva nosiseptori aktivoituu stimuluksen johdosta ja signaali lähtee etenemään hermosäiettä pitkin. Nosiseptoreita on kaikkialla elimistössä: ihossa, luissa, lihaksissa ja sisäelimissä. Primaareilla afferenteilla neuroneilla soomaosa on keskellä ja siitä haarautuvat vastakkaisiin suuntiin kaksi aksonia. Hermosäikeen soomaosa sijaitsee takajuuren gangliossa, josta käsin se huolehtii hermosolun metaboliasta. Gangliosta säie jatkaa matkaansa takajuuren kautta selkäytimen takasarveen, jossa se synapsoi sekundaarisen afferentin hermosäikeen eli projektioneuronin kanssa.³

Selkäytimen harmaa aine on jaoteltu solujen ominaisuuksien mukaan kymmeneen eri laminaan. Laminoita II ja III kutsutaan yhdessä myös substantia gelatinosaksi.⁴ Primaarit afferentit säikeet synapsoivat laminoissa projektioneuronien kanssa. Kipuradan hermosäikeet synapsoivat lähinnä laminoissa I, II, IV ja V.³



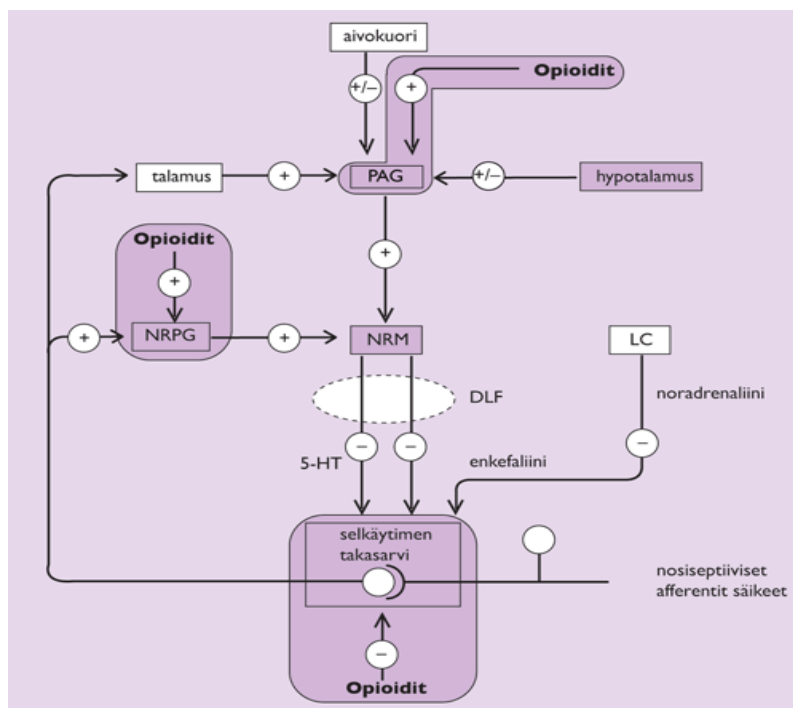
Kuva 3.2.1.1 Takasarven laminaatit ja somatosensoriset hermot.³

Takasarvessa on useita soluja, jotka vaikuttavat afferentin ja efferentin kipuinformaation vuorovaikutukseen. Projektioneuronit välittävät tietoa suoraan supraspinaalisiin keskuksiin. Intersegmentaaliset propriospinaaliset neuronit välittävät tietoa selkäytimen eri tasoille ipsilateraalisesti ja kontralateraalaisesti vaikuttaen laskevaan inhibitioon. Interneuronit voivat olla interlaminaarisia tai intralaminaarisia eli synapsoitua laminoiden sisällä tai laminasta toiseen. Intralaminaariset neuronit voivat lisäksi olla joko inhibitorisia tai eksitatorisia.⁵

Selkäytimen projektioneuronin saa ärsykeitä monelta eri primaarilta afferentilta hermosolulta. Siten projektioneuronien reseptiivinen alue on huomattavasti suurempi kuin primaarin afferentin solun. Projektioneuronin voi olla korkean kynnysarvon neuronin, joka vastaanottaa tietoa vain nosiseptiivisiltä afferenteilta soluilta. WDR-neuronin ("wide dynamic range") sen sijaan pystyy vastaanottamaan hyvin eriasteisia ärsykeitä C, Delta ja β -säikeiltä.³ WDR-neuroneihin synapsoituvien Abeeeta-säikeiden on oletettu olevan tärkeässä asemassa segmentaaliossa supressiossa porttikontrolliteoriaan pohjautuen⁵.

Projektioneuronin risteää selkäytimessä anteriorisen commissuran kautta vastakkaiselle puolelle aivojen valkeaan aineeseen, jossa se nousee anterolateraalista rataa pitkin kohti aivoja. Osa informaatiosta ohjautuu suoraan talamuksen ventrobasaaliseen kompleksiin, josta se ohjautuu somatosensoriselle aivokuorelle. Suuri osa kipuinformaatiosta jää kuitenkin aivojen alemmille tasoille, kuten retikulaatioformaatioon, josta se taas ohjautuu talamuksen intralaminarisiin tumakkeisiin, joissa kipuinformaatiota muokataan. Tietoa ohjautuu myös esimerkiksi PAG:een ja tectaalialueelle.⁴

Inhibitoriset radat laskeutuvat laminoihin I, II ja V. Ne saavat alkunsa muun muassa PAG:sta (periaqueductal gray), NRM:sta (nucleus raphe magnus), NRPG:sta (nucleus reticularis paragigantocellularis) ja LC:sta (locus caeruleus).³ Ylemmät alueet, kuten PAG ja periventrikulaariset alueet signaloivat alempia tumakkeita, kuten nucleus raphe magnus ja nucleus reticularis paragigantocellularis, jotka vuorostaan lähettävät signaaleja takasarveen ja inhiboivat kipua suoraan tai välineuronin kautta. Myös ylempien aivojen osien stimulaatio voi aiheuttaa ketjun aktivoitumisen ja vaikuttaa kipuuun supressoivasti.⁴ Inhibitoristen ratojen välittäjäaineita ovat serotoniini ja noradrenaliini.



Kuva 3.2.1.2 Selkäytimen laskevat inhibitoriset radat.³

Porttikontrolliteoria

Porttikontrolliteoria on takasarvessa tapahtuvaa kivun inhibointia selittävä teoria. Sen mukaan kosketusta välittävien A β -säikeiden aktivoituminen lievittäisi kipua interneuronin välityksellä. A β -säie aktivoi interneuronia ja nosiseptori inhiboi sitä. Interneuroni puolestaan inhiboi projektioneuronia, jonka aktivoitumisesta riippuu, lähteekö kipuviesti etenemään selkäytimessä. Tämä selittäisi sen, miksi esimerkiksi puhaltaminen tai silittäminen saattaa helpottaa kipua. Myös jotkin hoitomenetelmät, kuten TNS ja takajuostestimulaatio perustuvat tähän teoriaan.³

Mekanosensorisen ja anterolateraalisen radan yhteys

Mekanosensorinen rata kulkee siis ennen selkäydintä samaa reittiä kuin nosiseptiivinen rata. Mekanosensorinen informaatio kulkee selkäytimessä ipsilateraalisesti ja risteää vasta aivorungossa. Nosiseptiivinen informaatio sen sijaan risteää vastakkaiselle puolelle heti selkäyttimeen saavuttuaan. Näin ollen yksipuoleinen leesio selkäytimessä aiheuttaa toisella puolella tunnonmenetyksen ja vastakkaisella kivuntunteen menetyksen.

3.2.2 Hermosäietyyppit

Kipuhermosolu päättyy vapaaseen hermopäätteeseen. Normaalisti kipuhermon kynnyсарvo on niin korkea, että se aktivoituu vain vauriota aiheuttavasta kemiallisesta, mekaanisesta tai termaalisesta stimuluksesta. Patologisessa tilassa solu saattaa kuitenkin herkistyä niin, että kynnyсарvo laskee tai impulsseja alkaa syntyä normaalia herkemmin tai spontaanisti.⁵ Nosiseptorit eivät adaptoidu niin kuin muut somatosensoriset reseptorit. Pitkään jatkunut kipu saattaa jopa herkistää kipuhermoja. Tämä on normaalitilassa tärkeää, jotta henkilö pysyy tietoisena haitallisesta ärsykkeestä.⁴

Kipu voidaan jakaa niin sanottuun nopeaan kipuun ja hitaaseen kipuun. Nopea kipu seuraa välittömästi ärsykkeestä ja aiheuttaa selkäytimen välineuronin kautta reflektorisen poisvetoliikkeen. Hidas kipu seuraa sekuntien tai minuuttien kuluttua ärsykkeestä ja se aiheuttaa jomottavan kivun.⁴ Esimerkiksi laitettaessa käsi kuumalle liedelle, ensin välittyy pistävä, terävä kipu, joka aiheuttaa reflektorisen poisvetoliikkeen ja tämän jälkeen välittyy jomottava ja särkevä kipu, jonka avulla osataan varoa satuttamasta kättä enempää.

Sensoriset ääreishermit jaetaan myeliinitupettomiin C-säikeisiin ja myeliinitupellisiin A-säikeisiin. A α -säikeet vastaavat lihasten asento- ja liikeaistista eli proprioseptiikasta. Paksut A β -säikeet aistivat valtaosin kosketusta. Monet C- ja A δ -säikeet luokitellaan nosiseptoreiksi, sillä ne aktivoituvat vasta, kun niiden

reseptiiviseen kenttään kohdistuu kudosaauriota vastaava ärsyke. Osa C-säikeistä aistii lisäksi lämpöä ja osa A δ -säikeistä kylmää. Eri säietyypit on jaoteltu taulukkoon 3.2.2

Taulukko 3.2.2 Eri ääreishermostäietyypit³

	A α	A β	A δ	C
läpimitta	15-20 μ m	5-15 μ m	1-5 μ m	<1 μ m
myeliinituppi	on	on	on	ei
johtumisnopeus	100m/s	50m/s	6-30m/s	0,4-2,5m/s
modaliteetti	proprioseptio (lihasten asento- ja liikeaisti)	mekanoreseptori, proprioseptio	kylmä, nosiseptio	lämpö, nosiseptio

A δ -säikeet ovat erityisen herkkiä terävälle mekaaniselle ärsytykselle. Osa säikeistä reagoi termaaliseen stimuluseseen. A δ -säikeet synapsoivat takasarvessa laminoihin I ja V.³ A δ -säikeet viestittävät akuuttia kipua, joka on terävä ja lyhytkestoinen ja aiheuttaa reflektiivisen poisvetoliikkeen kivun kohteesta⁵. Tämänkaltaisen kiputuntemus syntyy mekaanisen tai termaalisen stimuluksen johdosta⁴.

C-säikeitä on tuovista primaareista hermosyistä noin kolme neljäsosaa. Suurin osa C-säikeiden nosiseptoreista on polymodaalisia eli ne reagoivat mekaaniseen, termaaliseen ja kemialliseen stimulaatioon. C-säikeiden reseptiiviset kentät ovat pienemmät kuin A δ -säikeillä. Toistuvasti stimuloituina C-säikeet saattavat kuitenkin herkistyä, jolloin niiden reseptiiviset kentät laajenevat. Polymodaaliset C-säikeet synapsoivat takasarvessa laminoihin I, II ja IV.³ C-säikeet viestittävät pitempikestoista tylppää kipua, joka laukeaa vasta hetken kuluttua ärsyksen alusta. Kipuärsyke on tämälntyyppisessä kivussa yleensä kemiallinen⁴. Jako C-säikeiden ja A δ -säikeiden tuottaman akuutin kivun ja pitkäkestoisen kivun välillä on sovellettavissa lähinnä ihon kipuhermoille⁵.

Staattinen mekaaninen hyperalgesia

Osa C-säikeistä ei vastaa mekaaniseen ärsytykseen. Nämä "nukkuvat säikeet" saattavat kuitenkin herkistyä paineärsytykselle, mistä seuraa staattinen mekaaninen hyperalgesia eli paikallaan oleva paineärsytys saa aikaan normaalia kovemman kiputuntemuksen. Nukkuvat säikeet synapsoivat vain laminassa II.³ Esimerkiksi vaatteet voivat tällöin aiheuttaa kipuaistimuksen syntymisen.

Myös kaikki postganglionaariset sympaattiset säikeet ovat C-säikeitä. Näiden säikeiden on arveltu joissain tilanteissa herkistävän nosiseptoreita ja edesauttavan siten perifeerisen hyperalgesian syntyä. Yhtenä vaikutusmekanismina on ehdotettu sitä, että joko sympaattisissa hermoissa tai sensoristen hermopäätteiden läheisyydessä tapahtuu adrenergisten α -reseptoreiden aktivoitumista, mikä johtaa prostanooidien erittymiseen ja siten nosiseptoreiden herkistymiseen.³

3.3 Kivun välittäjäaineet

3.3.1 Perifeeriset välittäjäaineet

Jotkin aineet voivat suoraan aktivoida hermosolua ja toiset voivat herkistää sen muille tekijöille. Jotkin välittäjäaineet saattavat vaikuttaa koko hermosolun alueella niin, että geenitranskription kautta voidaan vaikuttaa reseptoreiden ja ionikanavien ekspressioon ja niiden kulkeutumiseen hermopäätteeseen. Hermosolu voi erittämillään välittäjäaineilla myös vaikuttaa läheisten solujen välittäjäaineiden vapauttamiseen. Välittäjäaineet voivat vapautua suoraan kudosisvaurion takia tai epäsuoraan vasteena kudosisvaurion aiheuttamalle tulehdusreaktiolle.

Protonit aiheuttavat kemiallista kipua. ASIC-perheen ionikanavareseptorit välittävät primaarien nosiseptoreiden aktivaatiota pH:n laskiessa alle 6.9. Tulehtunut kudos on tyypillisesti hapanta eli kudosisvauriossa on paljon protoneita. Tämä on yksi tekijä, jonka takia tulehtunut kudos on kipeä.

Kudosisvauriossa soluissa ollut suhteellisen suuri määrä ATP:tä vapautuu ympäröivään kudosisvauriossa. ATP vaikuttaa solujen pinnalla olevaan P2-reseptoriin, joiden aktivoituminen mahdollisesti vapauttaa sytokiineja ja prostanoideja herkistäen hermosoluja.

Serotoniinia eli 5-HT:ta vapautuu kudosisvauriossa yhteydessä verihutaleista ja syöttösoluista. Se vaikuttaa useiden eri reseptoreiden kautta joko suoraan tai herkistävästi afferenttien nosiseptoreiden toimintaan. Keskushermoston laskevissa radoissa serotoniinin toimii kipua inhihoivana välittäjäaineena.

Bradykiniini on monien tutkijoiden mielestä tärkein tekijä kudosisvauriossa jälkeisessä kivussa⁴. Sen vaikutus välittyy B1 ja B2 -reseptorien välityksellä. B1-reseptorien määrä lisääntyy tulehdustiloissa.

Histamiini aiheuttaa yleensä vain kutinaa. Kipua voi kuitenkin syntyä suurilla määrillä.

Eikosanoidit ovat arakidonihapon metaboliatuotteita. Eikosanoideja ovat muuan muassa prostaglandiinit ja leukotrieenit, jotka herkistävät hermosoluja muille ärsykeille.

Immuunipuolustuksen solut vapauttavat sytokiineja tulehdus yhteydessä. Interleukiinit, tuumorinekroositekijä ja interferonit ovat tärkeitä tulehdusvälittäjäaineita, jotka vaikuttavat kivun aistimiseen luultavasti epäsuorasti vaikuttamalla muiden solujen välittäjäainetuotantoon.

Eksitatorisilla aminohapoilla, kuten glutamaatilla, aspartaatilla ja EAA:lla tunnetaan tarkemmin merkitys keskushermostollisesti, mutta ilmeisesti niillä on merkitystä myös perifeerisen kivun aistimisessa.

Hermokasvutekijä saattaa herkistää perifeerisiä hermoja ja aiheuttaa spontaaniaktiiviteettia. Se vaikuttaa hermoihin muun muassa lisäämällä substanssi P:n, CGRP:n ja vanilloidireseptorien tuotantoa kohdesolussa.

Vanilloidireseptorit reagoivat kapsaisiiniin, kuumuuteen ja protoneihin. Normaalisti niitä esiintyy vain tietyissä hermosoluissa. Tulehdusreaktion yhteydessä reseptorien määrä kuitenkin lisääntyy niin, että niitä esiintyy lähes kaikissa ohuissa myeliinitupettomissa primaareissa hermosyissä. Tällöin vanilloidireseptorien ligandit saavat aikaan kiputuntemuksen.

Asetyylikoliini voi vaikuttaa perifeerisissä C-säikeissä kipua voimistavasti nikotiinireseptorien kautta ja kipua inhiboiden muskariinireseptorien kautta.³

3.3.2 Keskushermostolliset välittäjäaineet

Glutamaatti on ilmeisesti tärkein välittäjäaine primaarin nosiseptorin ja projektioneuronin välillä. Sitä erittyy sekä A δ -säikeistä, että C-säikeistä. Glutamaatti vaikuttaa projektioneuroniin AMPA- ja NMDA-reseptorien kautta. NMDA on normaalisti salvattuna Mg-ionilla ja reseptorin aktivoituminen vaatii toistuvaa tai erityisen voimakasta stimulaatiota. Myös ATP välittää impulssin hermosolujen välillä purinergisten reseptorien kautta.³ Substanssi P saattaa olla merkittävä neurotransmitteri C-säikeiden ja projektioneuronin välillä ja olla siten vastuussa pitkäkestoisesta kivusta⁴.

Takasarven inhibitorisissa välineuroneissa vaikuttavat muun muassa GABA ja glysiini. Myös opioidipeptidejä löytyy takasarven substantia gelatinosasta, jossa ne vaikuttavat interneuronien välityksellä kipua inhiboiden sekä pre-, että postsynaptisesti.³

Laskevissa inhibitorisissa radoissa vaikuttavat muun muassa opioidipeptidit, serotoniini ja noradrenaliini. Opioidipeptidejä on löydetty PAG:sta, nucleus raphe magnuksesta, nucleus paragigantocellulariksesta sekä takasarven substantia gelatinosasta. Nucleus raphe magnuksesta on löydetty myös serotoniinia. Noradrenaliinia on löydetty radoista, jotka saavat alkunsa locus caeruleuksen alueelta.³

3.4 Sääteley keskushermostotasolla

Kipumatriisi on keskushermoston kipua käsittelevien alueiden verkosto, johon kuuluvat ainakin talamus, amygdala, hippokampus, insula, suplementaarinen motorinen alue, posteriorinen parietaalinen aivokuori, prefrontaalinen aivokuori, anteriorinen cingulaattikorteksi, PAG, tyvitumakkeet, pikkuaivokuori sekä primaarinen ja sekundaarinen sensorinen aivokuori. Kipu tunnistetaan aivokuorella.

Kroonisessa kivussa näiden alueiden suhteellinen merkitys ja keskinäinen viestintä on saattanut muuttua. Vireystilaa, stressivasteita ja sympaattista hermostoa säätelevillä järjestelmillä on läheiset yhteydet kipujärjestelmään. Univaikeudet, ahdistus ja stressi ovatkin kroonisilla kipupotilailla yleisiä.

Kivun perseptiossa on kaksi komponenttia. Sensoris-diskriminatiivinen komponentti auttaa havaitsemaan kivun ja arvioimaan sen intensiteettiä ja sijaintia. Affektiivis-motivatioonallinen komponentti sen sijaan luo mielikuvat, joita kipukokemus herättää.³

4 NEUROPAATTINEN KIPU

4.1 Neuropaattista kipua aiheuttavia tiloja

Perifeerisiä neuropatioita ovat esimerkiksi vyöruusu ja siihen liittyvä postherpeettinen neuralgia, diabeettinen polyneuropatia ja leikkauksen jälkeinen neuropaattinen kipu. Sentraalisia neuropatioita ovat esimerkiksi aivoverenkiertohäiriön jälkeinen kipu, selkäydinvamman jälkeinen kipu ja MS-tauti.

Vyöruusu on varicella zoster -viruksen aiheuttama hermo- ja ihotulehdus, joka aiheutuu vesirokon jälkeen reaktivoituvasta viruksesta. Postherpeettinen neuralgia on vyöruusun jälkitila, jossa kivut jatkuvat ihoreaktioiden hävittyä

Diabeettinen polyneuropatia aiheutuu ääreishermoston ja autonomisen hermoston degeneraatiosta. Siihen voi liittyä tuntopuutoksia ja kipuja. Myös lihasteikkoutta ja tasapaino-ongelmia esiintyy. Oireet alkavat yleensä jalkateristä ja laajenevat niistä proksimaalisuuntaan.

Leikkauksen jälkeinen neuropaattinen kipu aiheutuu, kun hermo on leikkauksessa vaurioitunut. Neuropatian syntyminen kirurgisen operaation seurauksena on kuitenkin harvinaista ja yleensä siitä seuraa vain vaurioituneen hermon hermotusalueen tunnottomuutta tai parestesiaa.

Aivoverenkiertohäiriön seurauksena aivojen alueilla tapahtuu hypoksian seurauksena muutoksia ja neuropatian edellytyksenä on, että spinotalaaminen rata vaurioituu.

Selkäydinvamma voi seurata esimerkiksi nikaman murtuman tai luksaation, pisto- tai ampumahaavan, verenkiertohäiriön, tulehduksen tai kasvaimen seurauksena. Vamma voi olla osittainen, jolloin sen alapuolella on jonkin verran tunto- ja lihasaktiiviteettia tai täydellinen, jolloin vammakohdan alapuolella ei ole minkäänlaista tuntoa tai lihasaktiiviteettia.³

4.2 Sensorinen profiili

Neuropaattiselle kivulle on ominaista, että kiputuntemus on terävää, polttavaa, kihelmöivää tai sähkömäistä⁶. Oirekuvan kartoittaminen ja niin sanotun sensorisen profiilin asettaminen auttaa valitsemaan neuropatiapotilaalle oikeanlaisen hoidon. On viitteitä siitä, että tietyt tautimekanismit aiheuttaisivat tietynlaisia oireita ja tätä kautta tietynlaisia sensorisia profiileja. Tällöin pystyttäisiin keskittymään mekanismiin perustuvaan hoitoon enemmän kuin taudin etiologiseen hoitoon. Tietyn neuropaattisen sairauden takana voi olla useita mekanismeja ja toisaalta sama mekanismi voi olla monien sairauksien taustalla. Tämän takia potilaita ei tulisi jaotella sairauden, vaan taudin mekanismin mukaan.⁶ Tautipohjainen jaottelu saattaa olla osasyynä siihen, että joistakin lupaavista lääkkeistä on tutkimuksissa saatu negatiivisia tuloksia. Vaikka lääke toimisikin tietynlaisilla potilailla niin saattaa olla, että tutkimuskohortin heterogeenisyys vaikeuttaa tulosten tulkintaa.⁷

4.3 Kipujärjestelmän sensitoituminen

Hermokudoksen vauriosta johtuva kipu saattaa muuttua krooniseksi ja johtaa kipujärjestelmän herkistymiseen. Muutokset saattavat suoraan aktivoida nosiseptoreita tai herkistää niitä. Pitkään jatkunut kipu saattaa lopulta johtaa pysyviin perifeerisiin ja sentraalisiin muutoksiin, jotka aiheuttavat spontaania kipua tai kipukokemuksen voimistumista.³

Muutoksia voi tapahtua monella eri tasolla. Perifeerinen sensitoituminen tarkoittaa muutosta, joka alentaa perifeerisen kipuhermon aktivaatiokynnystä. Sentraalinen sensitoituminen vastaavasti tarkoittaa

projektioneuronien aktivaatiokynnyksen laskemista. Sentraalinen sensitoituminen johtuu usein perifeerisestä sensitoitumisesta.⁶

4.3.1 Sensitoituminen

Nosiseptorien Na-kanavien ekspressio muuttuu perifeerisen hermovaurion seurauksena. Niiden määrä saattaa paikallisesti lisääntyä, vähentyä tai translokoitua.⁸ Kanavien muutokset näkyvät vauriokohdassa ja hermosolun dorsaaligangliossa. Kanavat saattavat esimerkiksi kasautua vaurioituneeseen soluun tai dorsaaliganglion soluihin aiheuttaen ektooppisia impulsseja. Natriumkanavia on montaa eri alatyyppejä ja tämä vaikeuttaa lääkekehitystä. Lääkkeet eivät ole osoittautuneet kovin tehokkaiksi, koska ei ole kyetty kehittämään isotooppiselektiivisiä lääkkeitä. Lidokaiini vaikuttaa Na-kanaviin ja helpottaa kipua paikallisesti.² Myös esimerkiksi karbamatsepiinin kipua hillitsevä vaikutus perustuu Na-kanavien inhiboimiseen.⁸

Hermosolujen fenotyypin muutos perifeerisen hermovaurion jälkeen on myös yksi mahdollinen syy sensitoitumiseen. Hermovaurio muuttaa perifeeristen hermosolujen geeniekspressiota niin, että muutkin kuin nosiseptorit alkavat tuottaa niille ominaisia yhdisteitä, esimerkiksi neuromodulaattoreita. Tämä voisi mahdollisesti aiheuttaa sen, että normaalisti kivuttomat stimulut aistitaan kipuna. Myös solujen tuhoutuminen Wallerian degeneraation myötä ja epidermaalisten kipuhermosolujen väheneminen voi aiheuttaa kipua. Esimerkiksi amputaatiokipu saattaisi johtua tästä.⁸

Hermovaurio vaikuttaa myös joidenkin reseptorien ekspressoitumiseen. Esimerkiksi vanilloidireseptori TRPV1 esiintyy normaalisti vain tietyissä soluissa ja aistii vain vaarallisen korkeaa lämpötilaa. Hermovaurion jälkeen sen ilmentyminen mahdollisesti muuttuu niin, että vaurioituneissa soluissa se vähenee ja ympäröivissä ekspressoituu ylimäärin. Tämän on oletettu aiheuttavan nosiseptoreiden sensitoitumista ja termaalista hyperalgesiaa.² Jos reseptorin aktivaatiokynnys laskee, on mahdollista, että jopa henkilön oma ruumiinlämpö alkaa aiheuttaa kiputuntemusta.⁶

Inflammatorinen vaikutus on yksi sensitoitumisen taustalla vaikuttavista mekanismeista. Tulehduksesta aktivoituneet makrofagit infiltroituvat hermoihin ja takajuuren dorsaaliganglioon ja tuottavat proinflammatorisia sytokiineja, erityisesti TNF- α :aa, joka aiheuttaa ektooppisia impulsseja sekä vaurioituneessa solussa, että viereisissä soluissa.² Myös interleukiinien IL-1 β sekä IL-6 on todettu aiheuttavan sekä perifeeristä, että sentraalista sensitaatiota.⁸

4.3.2 Muutokset takasarvessa

Glutamaatti on ilmeisesti vallitseva eksitoiva neurotransmitteri ainakin A δ -säikeiden ja projektioneuronin välillä.⁴ Selkäytimen projektioneuroneissa on ionotrooppisia (AMPA ja NMDA) ja metabotrooppisia glutamaattireseptoreita. Perifeerinen hermovaurio aktivoi glutamaattireseptoreita ja vähentää glutamaattitransporttereiden määrää (glutamaatti ei poistu normaalisti synapsivälistä), jolloin glutamaatin vaikutus vahvistuu ja kivun kokeminen korostuu.^{2,8,9} Projektioneuronien aktivaatiokynnys laskee, jolloin C ja A δ -säikeiden impulssit aiheuttavat projektioneuronin aktiopotentialin pienemmällä jännitteellä, mutta myös A β -säikeiden impulssit saattavat aiheuttaa projektioneuronin aktivoitumisen.⁹

A β -säikeiden projektioneuroneita aktivoivan ominaisuuden on myös esitetty johtuvan uusien yhteyksien syntymisestä. Tämän selityksen mukaan normaalisti kosketusta aistivat A β -säikeet versoaisivat lamina II:een, jossa on normaalisti lähinnä kipua välittäviä C-syitä. Näin normaali kipu saattaisi aiheuttaa kiputuntemuksen A β -säikeiden synapsoiduttua projektioneuronien kanssa.³

Jos perifeerinen hermo on tuhoutunut ja sen projektioneuroni on jäänyt ilman afferenttia säiettä, alkaa syntyä uusia synapseja. Projektioneuroni saattaa synapsoitua myös sellaisten afferenttien nosiseptoreiden kanssa, jotka tuovat informaatiota muualta kuin vaurioalueelta. Näin ollen projektioneuronin reseptiivinen kenttä laajenee varsinaisen kipualueen ulkopuolelle. Tällaisia muutoksia tapahtuu esimerkiksi amputoidun raajan tyngässä.³

Perifeerisen hermovaurion jälkeen nosiseptorin Ca-kanavien $\alpha 2\delta$ -alaysiköt ovat yliekspressoituneet dorsaaligangliossa ja sen ympäristössä.⁸ Kalsiumkanavat vaikuttavat merkittävästi sentraaliseen sensitaatioon vapauttamalla glutamaattia ja substanssi P:tä, jotka voimistavat sensitoitumista.^{2,9} Esimerkiksi gabapentinoidit vaikuttavat Ca-kanaviin kipua inhiboiden.⁸

Inflammatoriset tekijät vaikuttavat myös takasarvessa ja aiheuttavat sentraalista sensitaatiota. Erityisesti mikrogliasolujen määrä kasvaa valtavasti hermovaurion yhteydessä.⁸

4.3.3 Nosiseption disinhibitio

Runsas glutamaatin ja substanssi P:n erityis perifeerisen hypereksitaation takia saattaa myös tuhota inhibitorisia interneuroneita selkäytimessä. Tällöin inhibitorinen järjestelmä heikkenee ja kipu koetaan voimakkaampana.³ Myös GABAergisten interneuronien tuhoutuminen apoptoottisesti hermovaurion jälkeen vähentää inhibitiota ja voimistaa siten kipuaistimusta.²

Vaurio laskevissa inhibitorisissa radoissa tai pula välittäjäaineista, jotka vaikuttavat radoilla saattaa vähentää inhibitiota ja siten pahentaa kipukokemusta.³ SNRI-lääkkeet vaikuttavat laskeviin ratoihin estämällä serotoniinin ja noradrenaliinin takasinottoa.

Hermovaurio saattaa vähentää dorsaaliganglioiden ja takasarven myy-opioidireseptoreita ja siten altistaa sensitoitumiselle ja vähentää opioidien vaikutusta.⁸

4.3.4 Sympaattinen vaikutus

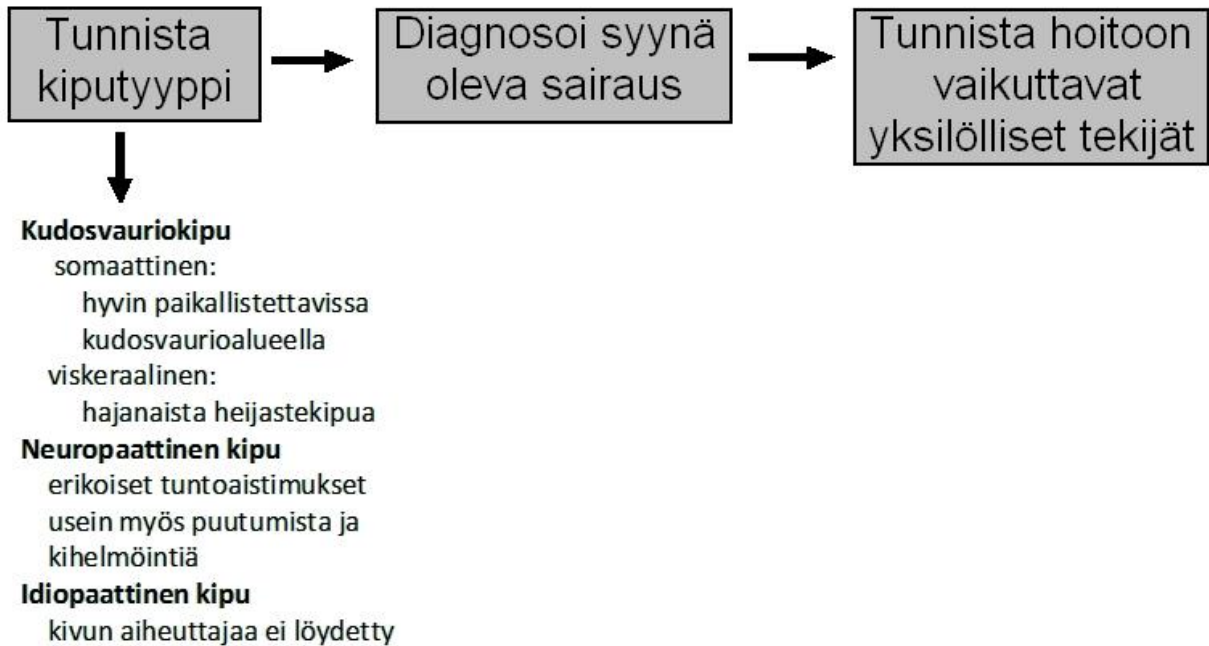
Sympaattisella hermostolla on todettu yhteyksiä kivun kokemiseen. Esimerkiksi kylmä tai stressi voi laukaista kivun sympaattisen hermoston aktivoitumisen kautta.⁸ Perifeerinen vaurio aiheuttaa α -adrenoreseptorien ilmentymisen perifeerisessä hermossa, jolloin katekoliamiini stimuloi hermoa ja sympatikotonia näin ollen lisää kiputuntemusta. Sympaattiset hermot saattavat myös versota dorsaaliganglioon aiheuttaen näin kipua aktivoituessaan. Sympaattisen tonuksen aiheuttaman vasokonstriktion on myös oletettu huonontavan kipuhermojen hapen- ja ravinteidensaantia, mikä tätä kautta aiheuttaisi hermojen kipuimpulssin syntymisen.^{8,9}

4.3.5 Sentraalinen reorganisaatio

Kroonisen kipupotilaan aivot ovat erilaiset kuin kivuttomalla ihmisellä. Eroja on muun muassa metaboliassa ja neurotransmitterierityksessä esimerkiksi talamuksen ja cingulus cortexin alueilla. Kortikaalisten muutosten laajuus näyttää ainakin neuropaattisilla kipupotilailla korreloivan kivun intensiteetin kanssa. Aivoissa tapahtuvat muutokset saattavat selittää mielialaoireiden ja neuropaattisen kivun yhteyksiä.⁸

5 KIPUPOTILAAN TUTKIMINEN

5.1 Anamneesi



Kuva 5.1.1 Kipupotilaan tutkimisen tavoitteet. ¹⁰

Taulukko 5.1.1 Anamneesin ottaminen.

Anamneesin oton muistilista
<ul style="list-style-type: none">- Esitiedot (ikä, sukupuoli, lääkitys, työelämä)- Vaivaan liittyvä sairaushistoria, tutkimukset ja hoidot vasteineen- Nykyoireet:
Kivun alku, laatu, sijainti, voimakkuus (kipupiiirros)
Tuntomuutokset ja –puutokset
Kipujana, erilaiset kyselylomakkeet (Linton)
Vaikutus arki- ja työelämässä, mieliala, nukkuminen
Virtsaus ja mahdollinen ummetus
<ul style="list-style-type: none">- Aktiivisuus- Lääkeaineallergiat- Päihteet

Anamneesi on erityisesti kipupotilaan tutkimuksen tärkein ja aikaa vievin osa. Potilaan täytyy antaa kertoa kivustaan sen diagnostisen arvon takia. Kuvauksen perusteella saadaan vihjeitä kivun somaattisesta mekanismista ja samalla tapa, jolla potilas puhuu kivusta kertoo hänen suhtautumisestaan kipuun. Kivun alku, laatu, sijainti, voimakkuus, kehitysvaiheet, oheisoireet sekä pahentavat ja helpottavat tekijät käydään tarkasti läpi, jotta saadaan selvyys kivun luonteesta. Aikaisemmin tehtyjen tutkimusten ja hoitokokeilujen selvittäminen vasteineen auttaa säästymään turhilta tutkimuksilta ja hoitokokeiluilta. Lääkehoidot ja niiden vaste kirjataan myös ylös.¹¹

Kipupiirroksia käytetään kivun kuvaamiseen. Potilas piirtää nykyisen kipunsa sijainnin ja kuvaan voidaan merkitä myös poikkeavat tuntemukset ja tuntuuotokset. Kivun voimakkuutta arvioidessa voidaan käyttää apuna erilaisia kipuasteikkoja. Voimakkuuden keskimääräinen taso kirjataan sekä voimakkuus pahenemisvaiheessa. Potilaan voidaan pyytää myös pitämään kipupäiväkirjaa, jonka avulla nähdään myös kivun vaikutus jokapäiväiseen elämään.¹¹

Neuropaattiseen kipuun viittaavia tekijöitä ovat normaalisti kivuttoman ärsykkeen aiheuttama kipu (allodynia, ks. taulukko 5.1.2), sähköiskumainen kipu, jatkuva, ilman ärsykettä syntyvä kipu sekä erilaiset epämiellyttävät ja normaalista poikkeavat ärsykkeettömät tai ärsykkeen aiheuttamat tuntemukset. Tällaisissa tapauksissa tulee selvittää myös onko kyseessä pinnallinen vai syvä kipu.¹¹

Jotta kipu lasketaan neuropaattiseksi, sen tulee täyttää kolme kriteeriä. Sen sijainnin on oltava neuroanatomisesti johdonmukainen, eli kipu on peräisin tietystä hermoston kohdasta ja tuntohermoston anatomian mukainen laajentuessaankin. Toiseksi neuropaattiseen kipuun liittyy aina poikkeavuudet tuntohermojärjestelmässä. Näitä ovat joko heikentynyt tunto hermovauriosta johtuen, herkistynyt tunto tai laadultaan poikkeava tuntemus. Kolmas kriteeri vaatii, että neuropaattinen kiputila voidaan todeta aiheutuneeksi jonkin tietyn sairauden tai vamman aiheuttamana.¹²

Taulukko 5.1.2 Kivun luonnehtimiseen käytetyt termit.¹³

Termi	Selitys
Allodynia	Heikon tai normaalisti kivuttoman ärsykkeen aiheuttama kipu
Dysestesia	Spontaani tai ärsykkeen aiheuttama, poikkeava ja epämiellyttävä tuntemus
Hyperalgesia	Kipuerkkyyden lisääntyminen
Hyperestesia	Tuntoherkkyyden lisääntyminen
Hyperpatia	Kipuoireyhtymä, johon liittyy ärsykkeen jälkeinen viive, purkausmainen ylireagointi ja jälkituntemus
Hypoalgesia	Kipuerkkyyden heikentyminen
Hypoestesia	Tuntoherkkyyden heikentyminen
Parestesia	Poikkeava tuntemus, joko spontaanisti tai ärsykkeen aiheuttamana

5.2 Status

Taulukko 5.2.1 Selkäkipupotilaan statuksen oton muistilista.

Statuksen oton muistilista
<ul style="list-style-type: none">- yleisstatus- selän inspektio- selän liikkuvuus- juurikompression tunnistaminen- selkänikamien, iskiashermon ja alaraajojen palpaatio- neurologinen status: aivohermot aistimodaliteetit ja allodynia vaurion taso <ul style="list-style-type: none">- psykologinen status

Kipupotilaan tutkiminen aloitetaan muiden potilaiden tavoin yleisstatuksella. Tähän kuuluu vähintään liikuntakyvyn arviointi, sydämen ja keuhkojen auskultaatio ja verenpaineen mittaaminen. Yleisstatuksen jälkeen on hyvä siirtyä kipualueen paikallisstatukseen, johon kuuluu lihasvoiman, refleksien, atrofioiden sekä lämpötilan ja vitaalisuuden arviointi. Samalla tarkastellaan kivuliaan kehonosan käyttöä.¹¹

5.2.1 Selkäkipupotilas

Selkäpotilaan tutkimisessa kiinnitetään huomiota mahdollisen vakavan sairauden tai juurikompression toteamiseen ja potilaan toimintakyvyn arviointiin. Tutkimus koostuu selän inspektiosta, liikkuvuuden tutkimisesta, juurikompression toteamisesta sekä selkänikamien, iskiashermon ja alaraajojen palpaatiosta.¹⁴

Selän inspektiossa arvioidaan potilaan yleistä liikkumista ja selän ryhtiä pintapuolisesti tarkastelemalla. Käveleminen, istuminen ja tutkimuspöydälle nouseminen ovat kaikki toimintoja, joihin voi kiinnittää huomiota jo ennen tutkimuspöydälle nousemista. Erityistä huomiota tulee kiinnittää kivusta aiheutuvaan lordoosiin häviämiseen tai skolioosiin ja lanneselän taivutuksissa ilmenevään kivuliaaseen rajoittumiseen.¹⁴

Liikkuvuuden tutkimisessa pyydetään potilasta taivuttamaan selkäänsä eteen, taakse ja sivuille sekä tekemään kiertoliikettä. Rajoitukset ja liikerytmin häiriöt kertovat selän toimintakyvystä ja liikkuvuuden muutoksilla ovat tärkeitä huomioida tilan seurannassa.¹⁴

Juurikompression toteamiseen käytetään suoran alaraajan nostotestiä (straight leg raising, SLR, Lasègue testi), joka perustuu L4-S1-tasolta lähtevän iskiashermon venyttämiseen.^{14,15} Raajan nostamisesta aiheutuva säteilevä kipu nostettavassa tai vastakkaisessa jalassa merkitsee testin tulkitsemista positiiviseksi. Jalkaterän passiivista dorsifleksiota käytetään säteilyn voimistamiseen testin positiivisuuden varmistamiseksi.¹⁴ Testi on hyvin herkkä, mutta sen spesifisyys on heikko.¹⁵

Alaraajan lihasvoimia, refleksejä ja kosketustuntoa tutkimalla juurikompressio saadaan paikannettua oikeaan nikamaväliin. L4-juuren kompressiossa polven ojennus ja patellarefleksi ovat heikentyneet ja polven ala-mediaalisivulla on tuntomuutoksia. L5-juuren kompressiossa vastaavasti nilkan ja isovarpaan dorsifleksio ja kantakävely heikentyvät ja kosketustuntoon tulee muutoksia jalkaterän mediaali- ja dorsaalisivulla. Kompressio S1-juuressa johtaa heikentyneeseen plantaarifleksioon, varvaskävelyyn ja akillesrefleksiin, sekä jalkaterän lateraalisivun tuntomuutoksiin.¹⁴

Taulukko 5.2.1.1 Juurikompression tunnistaminen.

Kompressoitunut hermojuuri	Tuntomuutokset	Toiminnan häiriöt
L4	Polven ala-mediaalisivu	Polven ojennus, patellarefleksi
L5	Jalkaterän mediaali- ja dorsaalisivu	Nilkan ja isovarpaan dorsifleksio, kantakävely
S1	Jalkaterän lateraalisivu	Nilkan plantaarifleksio, varvaskävely, akillesrefleksi

Babinskin testi suoritetaan vetämällä tylppää esinettä, esimerkiksi kynän tylppää päätä tutkittavan jalkapohjan lateraalisella plantaarireunalla kantapäätä varpaita kohti. Isovarpaan dorsifleksio johtaa testin positiivisuuteen ja viittaa ylemmän motoneuronin, mahdollisesti pyramidiradan, ongelmaan.¹⁶ Positiivinen Babinski, molemminpuoliset heikentyneet lihasvoimat ja kiihtyneet tai multippelit jänneheijasteet ovat aiheita neurologiseen konsultaatioon.¹⁴

Tuseeraus ja perineumin kosketustunnon tutkiminen ovat aiheellisia ratsupaikkaoireyhtymää epäiltäessä.¹⁴ Jos näissä todetaan heikentymistä, on pikainen neurokirurginen konsultaatio aiheellinen.¹⁷

Selkänikamien, iskiashermon ja alaraajojen palpaatiossa otetaan huomioon kipupisteiden paikat ja määrät, sekä erilaiset aistimodaliteetit.¹⁴

5.2.2 Neurologinen status selkäpotilaalla

Kipua tutkittaessa määritetään onko kyseessä nosiseptinen, neuropaattinen tai toiminnallinen kipu vai onko kyseessä näiden yhdistelmä. Neuropaattisessa kivussa poikkeavien sensoristen löydösten tulisi olla neuroanatomisesti loogisia. Statusta tehdessä tulee selvittää kivun sijainti, laatu ja intensiteetti.¹⁸

Tuntotestauksissa määritetään onko kyseessä negatiivisen vai positiivisen tyyppin oire¹⁸. Eri aistimodaliteetteja testaamalla saadaan selville myös, minkä tyyppisissä hermosäikeissä vaurio on. Testattaessa kosketus-, terävä-, kylmä-, lämpö-, värinätunto sekä allodynia viestittyvät erilaisten hermosäikeiden kautta, jolloin tuntomuutosten tunnistaminen auttaa erotusdiagnostiikassa.¹¹

Taulukko 5.2.2.1 Aistimodaliteettien tutkimiseen käytettävät välineet ja niitä välittävät hermosäietyyppit.¹³

Laatu	Tutkimusväline	Aistimusta välittävän hermosäikeen tyyppi
Kosketus	Pehmeä esine (pumpulitikku)	A beeta
Terävä kipu	Terävä esine (hammastikku)	A delta
Lämpötila (kylmä, kuuma)	Metalliesine (äänirauta)	C ja A delta
Värinä	Värähtelevä esine (äänirauta)	A beeta
Asento	Tutkijan kädet	A beeta

Taulukko 5.2.2.2 Allodynian testaus.¹³

Allodynian laatu	Testaaminen
Mekaaninen allodynia	
- Dynaaminen allodynia	Annetaan kevyt, liikkuva ärsyke iholle, esim. ihoa sivellään pumpulitikulla
- Staattinen allodynia	Painetaan ihoa esim. sormella voimakkuudella, joka ei normaalisti aiheuta kipua
Terminen allodynia	
- Kylmäallodynia	Kosketaan ihoa viileällä ärsykkeellä, joka ei normaalisti aiheuta kipua
- Kuuma-allodynia	Kosketaan ihoa lämpimällä ärsykkeellä, joka ei normaalisti aiheuta kipua

Taulukko 5.2.2.3 Hermoratavaurion vaikutukset eri tasoissa vaurioissa.¹⁹

	Voima	Heijasteet	Babinski	Tonus
Ylempi motoneuroni	voi pysyä ennallaan	+	+	+
Alempi motoneuroni	-	-	-	ennallaan tai alentunut

5.2.3 Psykologinen status

Psykologinen tutkimus jää usein somaattisen lääkärin tutkittavaksi, sillä potilasta joka tuntee kivun nimenomaan somaattisena voi olla vaikea saada myöntymään psykologiseen arviointiin. Anamneesin oton yhteydessä selvitetyn psykososiaalisen tilanteen lisäksi tulee arvioida myös potilaan mieliala, sillä masennus liittyy krooniseen kipuun useissa tapauksissa.¹¹

5.3. Tutkimusmenetelmät

Taulukko 5.3.1 Tutkimusmenetelmät ja niiden käyttöindikaatiot.

Tutkimus	Milloin käytetään?
Natiiviröntgen	Vakavaa tai spesifiä selkärankamuutosta epäiltäessä, ei luotettava lannerangan ahtaumissa
Lannerangan MRI	Pehmytkudosmuutoksia, esim. diskusprolapsia epäiltäessä
Kaularangan MRI	Sentraalista vaivaa epäiltäessä
CT	MRI:tä vastaava MRI:n ollessa vasta-aiheinen
ENMG	Aksoni- tai myeliinituppivauriota epäiltäessä
Ohutsäietutkimukset	Ohutsäiejärjestelmän vauriota epäiltäessä

Kuvantamistutkimuksissa todetaan usein degeneratiivisia löydöksiä myös täysin oireettomassa väestössä.²⁰ Tämän vuoksi tutkimuksia tulee käyttää vain vakavaa tai spesifiä selkäsairautta epäiltäessä tai leikkaushoitoa harkittaessa. Myös pitkittyneessä toimintakykyä rajoittavassa sairaudessa kuvantamista voidaan harkita. Muissa tapauksissa kuvantamisen ei ole todettu antavan kliinisesti merkittävää hyötyä ja voi johtaa turhiin jatkotutkimuksiin ja resurssien tuhlaamiseen.²¹

5.3.1 Natiiviröntgen

Natiiviröntgeniä voidaan käyttää selkärankamuutoksia epäiltäessä. Tutkimus toteaa nikamapoikkeavuudet ja –muutokset. Lisäksi destruktio, murtuma, spondyliitti tai diskiitti ja myöhäisvaiheinen selkarankareuman sarkoiliitti tai bamburanka voidaan todeta, mutta ei täysin sulkea pois.²² Pehmytkudoksien kuvaamiseen natiiviröntgen ei ominaisuuksiensa vuoksi sovellu.

5.3.2 MRI

Toisin kuin natiiviröntgen, MRI kuvaa nimenomaan pehmytkudoksia. Tämän vuoksi se soveltuu pehmytkudosmuutoksien kuten diskusprolapsin tai juurikanavan ahtauman kuvaamiseen. MRI on myös ensisijainen lannerangan kuvantamismenetelmä nuorilla ja fertiili-ikäisillä, koska se ei aiheuta ionisoivaa säteilyä.

5.3.3 CT

Tietokonetomografiaa käytetään MRI:tä korvaavana kuvantamismenetelmänä MRI:n ollessa vasta-aiheinen. CT kuvaa luuston anatomiaa tarkasti ja pehmytkudoksia kohtalaisesti.

5.3.4 Elektroneuromyografia eli ENMG

Elektroneuromyografiaa eli ENMG:tä käytetään hermo- ja lihassairauksien, sekä –vaurioiden kuten aksonin tai hermotuppien eli myeliinin vaurioiden tutkimiseen. Yleinen hermovaurioon johtanut syy on selkärangan välilevyn pullistuma, jolloin hermojuuret joutuvat puristuksiin. Hermojuurivaurion diagnostiikassa ENMG on hyvin hyödyllinen työkalu, sillä sen spesifisyys on yli 90%. Rajoituksena on kuitenkin, että se havaitsee vain paksujen myelinoitujen hermosäikeiden toimintaa.²³ ENMG:hen kuuluva hermojohtomittaus eli neurografia koostuu sensoristen ja motoristen hermojen johtumis- ja heijastemittauksista. Neurografialla voidaan diagnosoida demyelinaatiota. Toinen ENMG:ssä tehtävä mittaus on lihassähkö tutkimus eli myografia, joka toteutetaan neulamyografiassa. Myografialla voidaan diagnosoida aksonikato.²⁴

Neurografiset mittaukset eroavat sen mukaan, onko kyseessä tunto- vai liikehermon toiminnan mittaus. Tuntohermon johtomittauksessa hermon päälle asetetaan elektrodipari, joista toinen luo aktiopotentiaalin proksimaalisesti ja toinen rekisteröi saapuvan aktiopotentiaalin distaalisesti.¹⁷ Ärsykettä nostetaan, kunnes ENMG-laitteessa todetaan maksimaalinen hermovaste. Tällöin saadaan määritettyä vasteen viipymäaika eli latenssi ja koko eli amplitudi, jolloin voidaan laskea myös johtumisnopeus jakamalla elektrodien välimatka latenssilla.²⁵ Hitaalla johtumisnopeudella tarkoitetaan yleensä yläraajassa alle 50 m/s ja alaraajassa alle 40 m/s tai verrattaessa toiseen vastaavaan hermoon johtumisnopeuden on täytynyt laskea yli 10-12 m/s.¹⁷ Fysiologiset muuttujat vaikuttavat johtumisnopeuksiin herkästi, jonka vuoksi mitattavan raajan tulee olla lämmin.²⁴

Motorisen hermon johtomittausta suorittaessa rekisteröivä elektrodi asetetaan lihaksen pinnalle toisen luodessa aktiopotentiaalia lihasta hermottavaan liikehermoon proksimaalisesti. Johtumisnopeus saadaan jakamalla elektrodien välinen etäisyys niistä mitattujen viipymäaikojen erotuksella.²⁴ Motorisen hermon johtomittauksissa voi esiintyä johtumiskatkos eli konduktioblokki, joka johtuu myeliinituppien vauriosta. Tällöin vauriokohdan proksimaalipuolelta lähetetty aktiopotentiaali rekisteröidään pienempänä kuin vauriokohdan distaalipuolelta.¹⁷ Proksimaalisten sensoristen ja motoristen hermojen vaurioita voidaan tutkia heijasteiden avulla. Ääreishermaa ärsytettäessä kulkee hermoa pitkin selkäyttimeen ja palaa sieltä osittain takaisin, jolloin havaittavissa on pieniä lihasvasteita, F-vasteita. F-vasteiden toistuvuuden väheneminen viittaa motoristen hermosäikeiden vähenemiseen tai johtumiskatkokseen.²⁴ Neuropatiat vaikuttavat F-vasteeseen herkästi.²⁶ Proksimaalisten hermosäikeiden neuropatian mittarina käytetään H-refleksiä, joka vastaa lihasvenytysheijasteen refleksikaarta sisältäen tuntohermo- ja liikehermo-osan.²⁴ H-refleksivasteen pieneneminen tai puuttuminen kertoo polyneuropatiasta.²⁴

Aksonikatoa voidaan diagnosoida neula-EMG:llä. Tällöin lihaksen pistetään ohut neula-elektrodi, joka havaitsee lihassyiden sähköistä toimintaa. Aksonikato eli lihassyyn denervoituminen aiheuttaa lihassyyn kalvon ärtyvyyssynnyksen alenemista, jota seuraa fibrillaatio eli spontaani supistelu. Neuropatioissa voi ilmaantua myös faskikulaatioita,²⁴ joilla tarkoitetaan lihaksen supistelua aiheuttavaa alfamotoneuronin epäsäännöllistä toimintaa.¹⁷ Tutkimuksessa kiinnitetään huomiota myös yksikköpotentiaalien suuruuteen, jota mitataan tahdonalaisen maksimaalisen supistamisen aiheuttamasta interferenssikuviosta. Vähäinen yksikköpotentiaalien määrä viittaa yksikkökatoon, kun taas yksittäisten yksikköpotentiaalien kasvu kertoo vaurion jälkeisestä hermoversomisesta, joka tuoreissa tapauksissa aiheuttaa yksikköpotentiaalain muodon vaihtelua johtuen versomisen alussa muodostetuista uusista hermo-lihasliitoksista.

Tutkimuksen väärä ajoitus voi johtaa väärään negatiiviseen tutkimustulokseen. Aksonikadosta johtuvat fibrillaatiot näkyvät tutkimuksessa luotettavasti vasta noin neljän viikon kuluttua vaurion synnystä. Aksonikadolle ja myeliinivauriolle tyypilliset muutokset voivat myös kadota etenkin proksimaalisissa vaurioissa, vaikka potilaan oireet pysyisivätkin samana. Optimiaika tutkimukselle on 1-2 kuukautta, jolloin lievimmät aksonikadosta johtuvat muutoksetkaan eivät ole ehtineet hävitä.¹⁷

Taulukko 5.3.4.1 ENMG-poikkeavuudet ja mihin ne viittaavat.

ENMG-poikkeavuus	Hermoston muutos
hidastunut johtumisnopeus yläraajan johtumisnopeus alle 50 m/s aläraajan johtumisnopeus alle 40 m/s tai 10-12 m/s lasku vastaavaan hermoon verrattaessa	demyelinaatio
johtumiskatkos	myeliinituppien vaurio
F-vasteen toistuvuuden väheneminen	motoristen hermosäikeiden väheneminen konduktioblokki
H-refleksin pieneneminen	polyneuropatia
ärtyvyyssynnyksen aleneminen	aksonikato
faskikulaatiot	neuropatia
yksikköpotentiaalien määrän lasku	yksikkökato
yksittäisten yksikköpotentiaalien kasvu	vaurion jälkeinen hermoversominen

5.3.5. Ohutsäietutkimukset

Kvantitatiivinen terminen tuntokynnysmittaus

Mittauksessa määritetään potilaan kylmätunto-, kuumatunto-, kylmäkipu- ja kuumakipukynnykset ohuiden tuntohermosäikeiden toiminnan arvioimiseksi.²⁷ Hermovauriokipua aiheuttavista hermosäikeistä suurin osa ääreishermostossa on ohuita myeliinitupellisia A-delta- tai myeliinitupettomia C-säikeitä.^{23,28} Kylmätuntokynnys kuvastaa näistä A-delta-säikeitä ja lämpötuntokynnys taas myeliinitupettomia C-säikeitä. Sekä kylmä-, että lämpökiputuntokynnykset mittaavat nosiseptoreiden toimintaa.²⁴

Mittaus tapahtuu yleensä asettamalla iholle metallilevy, jota lämmitetään tai kylmennetään tasaisesti kunnes tutkittava tuntee eron omaan ihonlämpönsä verraten. Sama toistetaan viisi kertaa, jolloin pienin ja suurin arvo jätetään pois ja kolmesta jäljelle jääneestä otetaan keskiarvo. Kiputuntokynnysten mittaus tapahtuu samalla tavalla, paitsi lämmittämistä jatketaan kunnes tutkittava tuntee lämmön kipuna. Kylmäkiputuntokynnystä ei usein määritetä, koska sen verrokkiarvoissakin on paljon vaihtelua.²⁴

Ohutsäiejärjestelmän sekä perifeeriset, että sentraaliset vauriot aiheuttavat tunnistuskynnysten nousemista. Myös mahdollista herkistymistä voidaan mitata tällä tekniikalla. Aistinherkkyyden lisäksi saadaan tietoa myös

muista hermovauriokipuun liittyvistä muutoksista, kuten virheellisestä tai paradoksaalisesta tunnistuksesta, parestesiasta, virheellisestä lokalisaatiosta, poikkeavasta säteilystä ja jälkituntemuksista.²³

Ihobiopsia ja hermotiheysmittaus

Ihobiopsiasta tehtävällä hermotiheysmittauksella voidaan todeta ohutsäikeisten hermojen väheneminen, vaurioituminen ja kuolema ihon alla, mistä biopsia on tehty.²⁸ Stanssilla otetusta biopsiasta analysoidaan hermosäikeiden hermotiheys valo- tai konfokaalimikroskoopilla ja voidaan varmistaa perifeerinen ohutsäieneuropatia.²⁹ Tutkimuksen käyttö tulee arvioida potilaskohtaisesti kajoavuutensa vuoksi.²³ Termisiin tuntokynnysmittauksiin yhdistettäessä ihobiopsialla saadaan yli 95-prosenttinen diagnostinen osuvuus.²⁹

6 NEUROPAATTISEN KIVUN HOITO

6.1 Yleistä neuropaattisen kivun hoidosta

Huolellinen diagnostiikka on tärkeää hoitosuunnitelmaa laadittaessa. Kuunteleminen, strukturoitu anamneesi ja status ja asioiden selittäminen selkokielellä luovat luottavaisen ilmapiirin ja hyvän pohjan hoidolle.

Hoidon keskeisenä periaatteena on toimintakyvyn ja elämänlaadun palauttaminen. On pyrittävä tunnistamaan kipua aiheuttavat tekijät ja välttämään toimintoja, jotka pahentavat kipua. Toisaalta on tärkeää säilyttää aktiivisuus mahdollisimman korkealla tasolla, jotta ei synny sekundaarisia lihas- ja nivelpaureioita. Potilasta tulee siis kuunnella ja tutkia niin, että hänelle voidaan neuvojen ja erilaisten kivunlievitysmenetelmien avulla luoda mahdollisimman hyvät puitteet elämälle neuropaattisen kivun kanssa.

Moniammatillinen yhteistyö on tärkeää varsinkin niissä tilanteissa, joissa kivun täydelliseen lievittämiseen ei ole mahdollisuutta ja kipu on muuttunut krooniseksi. Tällöin potilas saattaa hoitavan lääkärin ja sairaanhoitajien lisäksi tarvita esimerkiksi kipupsykologin, psykiatrin, fysioterapeutin ja sosiaalityöntekijän apua.^{13,30,31}

6.2 Neuropaattisen kivun lääkehoitomuotojen toteuttaminen

Neuropaattisen kivun ensisijainen hoito on lääkkeellinen ja perustuu kipukynnystä nostavien valmisteiden ja kipulääkkeiden kokeiluun. Diagnoosin jälkeen näitä lääkkeitä käytetään jo perusterveydenhuollossa. Vahvojen opiaattien ja erilaisten neuromodulaatiohoitojen harkinta arvioidaan vasta kattavien lääkekokeilujen jälkeen ja niiden tarvetta arvioidaan erikoissairaanhoidossa.

Jokainen lääke tulee periaatteessa aloittaa yksitellen tehon ja mahdollisten haittavaikutusten tarkastelemiseksi. Käytännössä neuropaattisen kivun hoidossa yksi lääke harvoin riittää. Kokenut kipulääkäri suunnittelee hoidon yksilöllisesti, joten yksinkertaisen ohjeen antaminen lääkityksen aloituksen osalta ei ole täysin mahdollista.

Lääkärin on kerrottava potilaalle lääkkeen vaikutuksista ja sivuvaikutuksista sekä suullisesti, että tarvittaessa kirjattuna. Ohjeet kirjataan myös sairaskertomukseen, joka lähetetään tarvittaessa muihin hoitopaikkoihin. Reseptiin kirjatut ohjeet ovat tärkeitä yhteistyön takaamiseksi apteekkihenkilökunnan kanssa, sillä heillä on tärkeä rooli lääkkeenkäytön opastuksessa.

Tavoitteena on kivun lievittäminen. Vaste arvioidaan hyväksi jos kipu lievittyy 30-50 %. Lääkkeillä päästään harvoin täydelliseen oireettomuuteen. Nykylääkinnän rajoittunut teho perustuu osin siihen, ettei neuropaattisen kivun mekanismeista toistaiseksi tiedetä tarpeeksi.⁸ Tärkeimpiä ja tavallisimpia kipukynnystä nostavia lääkeryhmiä ovat masennuslääkkeet - trisykliset (TCA) ja SNRI-lääkkeet - sekä epilepsialääkkeet tablettimuodossa. Perifeerisissä neuropatioissa voidaan paikallisen kivun hoidossa käyttää myös iholle annosteltavaa lidokaiinivoidetta ja kapsaisiinivalmistetta.

Muu kivunlievitys neuropaattisen kivun hoidossa koskee kipulääkkeiden käyttöä.¹³ Hyvin vaikeissa tilanteissa voidaan harkita opioidihoitoa, alkuun miedoilla ja kokeilun jälkeen vahvoilla opioideilla.^{13,30,32} Tulehduskipulääkkeillä ja opioideilla on toisiaan vahvistava vaikutus ja siten niiden yhdistäminen on joskus mielekästä.³³

Kipukynnystä nostavan lääkkeen ja kipulääkkeen yhdistelmähoitoina toimivana on todettu myös TCA-gabapentiini/pregabaliinihoito ja opioidi-gabapentiini/pregabaliinihoito.^{33,34}

6.2.1 Serotonergiset ja noradrenergiset lääkkeet

Kaikki serotonergiset ja noradrenergiset masennuslääkkeet vaikuttavat inhibitoristen ratojen serotoniini- ja noradrenaliinijärjestelmien säätelyyn.

Trisyklisiä masennuslääkkeitä (tricyclic antidepressants, TCA) suositellaan ensilinjan lääkkeinä neuropaattisen kivun hoidossa.¹³ Kivunlievitystehon uskotaan johtuvan siitä, että nämä lääkkeet estävät serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa laskevissa inhibitorisissa radoissa. Kivunlievitysteho ei ole kuitenkaan mielialavaikutuksesta riippuvainen ja voi alkaa jo pienemmillä annoksilla.³² Neuropaattisen kivun hoidossa käytetään nortriptyliiniä ja amitriptyliiniä, mutta nortriptyliini on näistä kahdesta siedetympi. Tehoeroa lääkkeiden välillä ei juurikaan ole havaittu.³⁵ Trisyklisten masennuslääkkeiden yleisimpiä haittavaikutuksia ovat väsymys, suun kuivuminen, ummetus, virtsaamisongelmat ja ortostaattinen hypotensio.³²

SNRI-lääkkeiden (serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors) teho neuropaattisen kivun hoidossa vahvistaa oletusta siitä, että serotoniini ja noradrenaliini ovat tärkeässä asemassa selkäytimen kipua inhiboivissa radoissa.³⁶ Neuropaattisen kivun hoidossa käytetään uudemmissa mielialalääkkeistä duloksetiinia ja venlafaksiinia. Duloksetiinin tehoa on tutkittu hyvin tuloksin diabeettista neuropatiaa sairastavilla. Duloksetiinin haittavaikutuksena saattaa esiintyä pahoinvointia ja venlafaksiinin käyttö saattaa nostaa verenpainetta.³²

6.2.2 Epilepsialääkkeet

Epilepsialääkkeistä gabapentinoideiden vaikutus perustuu siihen, että ne sitoutuvat jänniteherkkien kalsiumkanavien alayksikköihin. Gabapentinoideja eli pregabaliinia ja gabapentiinia suositellaan neuropaattisen kivun ensilinjan lääkkeenä turvallisuutensa ja tehonsa takia. Gabapentinoideiden on todettu vähentävän kipua ja parantavan elämänlaatua sekä parantavan unen laatua. Haittavaikutuksena näillä lääkkeillä esiintyy huimausta, väsymystä ja turvotusta.^{13,32,37-39}

Karbamatsepiinia ja oskarbatsepiinia käytetään pääasiallisesti trigeminusneuralgian hoidossa, mutta niillä on todettu olevan hyötyä myös neuropaattisen kivun hoidossa. Tutkimustuloksia näiden lääkkeiden tehosta on kuitenkin vähän. Tehon uskotaan johtuvan Na-kanavien salpaamisesta. Lääkkeen käytön aikana on hyvä seurata seerumin natriumtasoa hyponatremian varalta.^{13,32}

Lamotrigiini on Na-kanavia salpaava epilepsialääke. Sen käyttöön liittyy runsaasti haittavaikutuksia kuten huimaus, tasapainohäiriöt, kaksoiskuvat, näön sumeneminen, pahoinvointi ja ihottuma. Haittavaikutukset ovat suhteellisen yleisiä, mutta eivät yleensä vakavia. Vakaviakin haittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin tai Lyellin oireyhtymää esiintyy, minkä takia lääkityksen vaikutuksia on seurattava tarkasti.^{40,41}

6.2.3 Lievät ja vahvat opioidit

Tramadoli on heikko opioidi, joka ei aiheuta riippuvuutta yhtä paljon kuin vahvemmat opioidit. Se vaikuttaa trisyklisten masennuslääkkeiden tavoin serotoniini- ja noradrenaliinijärjestelmiin ja lisäksi opioidireseptoreihin. Tramadolिन teho on osoitettu muun muassa polyneuropatiaa sairastavilla potilailla. Tramadolिन yleisiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, huimaus, väsymys ja päänsärky. Se helpottaa sekä kudosauriokipua, että neuropaattista kipua.^{13,32,37,42}

Vahvoista opioideista tutkituin on oksikodoni. Oksikodoni on osoitettu tehokkaaksi ainakin diabeettisen neuropatian kivunlievityksessä. Vahvojen opioidien käyttöä on harkittava tarkkaan, sillä vain osa potilaista hyötyy lääkkeen käytöstä ja se saattaa aiheuttaa riippuvuutta. Lääkkeen määrääminen kuuluu erikoispoliklinikoille ja lääkärin on tunnettava potilas ja hänen taustansa. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat väsymys, ummetus ja kutina.^{13,32,43}

Taulukko 6.2.3.1 Neuropaattisen kivun hoidossa käytettävät lääkkeet ja niiden annosteltu, osoitetut käyttöaiheet, kontraindikaatiot ja haittavaikutukset. 1. Tummennettuna lääkkeen vaikuttava aine. Alleviivattuna se tuote, jonka tiedoista tarkistettu kontraindikaatiot ja haittavaikutukset. 2. Haittavaikutuksista listattu hyvin yleiset ($\geq 1/10$) ja yleiset ($\geq 1/100$).^{13,44}

lääkeaine kauppanimiä ¹	aloitusannos	annostitus	suurin suositeltu vuorokausi- annos	tilat, joissa kivunlievitystekon on osoitettu	kontraindikaatiot	haittavaikutukset ²
TCA amitriptyliini: Triptyl, Klotriptyl, Klotriptyl Mite, Limbitrol, Peritriptyl nortriptyliini: Noriten	10-25mg illalla	10-25mg portain 3-7 päivän välein	150 mg tai pitoisuuden mukaan	-diabeettinen neuropatia -postherpeettinen neuralgia -leikkauksen ja sädehoidon jälkeinen neuropaattinen kipu -rintasyöpäpotilaille -aivoverenkiertohäiriön jälkeinen kipu	-yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille -feokromosytooma -välitön sydäninfarktin jälkeinen toipumisaika -haarakatkokset -hoitamaton sulkukulmaglaukooma -akuutti alkoholi-, barbituraatti- tai opiaattimyrkytys -monoamiinioksidaasinestäjän samanaikainen käyttö	-ruokahalun lisääntyminen ja painon nousu -desorientaatio -muistihäiriöt, ataksia, väsymys -jasedaatio, uneliaisuus, päänsärky, keskittymisvaikeudet, huimaus, parestesia -silmien akkommodaatiovaikeudet, mydriasi, näön hämärtyminen -sykkeen nousu, QT-ajan pidentyminen, rytmijä johtumishäiriöt -ortostaattinen hypotensio -suun kuivuminen, ummetus, pahoinvointi, makuistinten muutokset -impotenssi, priapismi, ejakulaatiovaikeudet -hikoilu
venlafaksiini Venlafaxin Orion, Efexor Depot, Venlafaxin Actavis, Venlafaxin Hexal	37.5 mg tai 75 mg	75 mg:n portain 1-2 viikon välein	225 mg	-diabeettinen polyneuropatia -leikkauksen ja sädehoidon jälkeinen neuropaattinen kipu -rintasyöpäpotilaille	-yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle -monoamiinioksidaasinestäjän samanaikainen käyttö	-suun kuivuminen, päänsärky -pahoinvointi -hikoilu
duloksetiini Cymbalta, Duloxetine Orion, Yentreve	30mg	60 mg:n nosto viikon kuluttua	120 mg	-diabeettinen neuropatia	-yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle -monoamiinioksidaasinestäjän samanaikainen käyttö -maksan vajaatoimintaan johtavamaksasairaus -fluvoksamiinin, siprofloksasiinin tai enoksasiinin samanaikainen käyttö -vaikea munuaisten vajaatoiminta -hoitamaton verenpainetauti	-ruokahalun heikentyminen, painon lasku -unettomuus, kiihtyneisyys, sukupuolisen halukkuuden heikkeneminen, ahdistuneisuus, poikkeava orgasmi, poikkeavat unet -päänsärky, uneliaisuus, huimaus, vetämättömyys, vapina, parestesia -näön hämärtyminen -korvan soiminen -sydämentykytys -kohonnut verenpaine, kuumotus -haukottelu -pahoinvointi, suun kuivuminen, ummetus, ripuli, vatsakipu, oksentelu, dyspepsia, ilmavaivat -lisääntynyt hikoilu, ihottuma -tuki- ja liikuntaelinkipu, lihaskouristus -dysuria, tihentynyt virtsaaminen -erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö, viiästynyt ejakulaatio -kaatuilu, uupumus
karbamatsipiini Neurotol Slow, Tegretol, Tegretol Retard	100 mg x 2	100 mg:n portain 3-7 päivän välein	pitoisuuden mukaan	-trigemineusneuralgia	-yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille -yliherkkyys trisyklisille depressiolääkkeille -eteis-kammiojohtumisen häiriöt -hepaattinen porfyria -anamneesissa luuytimen depressio -monoamiinioksidaasinestäjän samanaikainen käyttö	-leukopenia -huimaus, ataksia, uneliaisuus, väsymys -pahoinvointi ja oksentelu -allerginendermatiitti, nokkosrokko -Gamma-GT -arvojen kohoaminen (ei tavallisesti kliinisesti merkittävä)
gabapentiini Gabrion, Gabapentin Accord, Gabapentin Actavis, Gabapentin Ratiopharm, Gabapentin Sandoz, Neurontin	300 mg illalla	300- 900mg:n portain 1-3 päivän välein, annostellaan 3 kertaa vuorokaudes- sa	3600 mg	-diabeettinen neuropatia -postherpeettinen neuralgia -amputaation jälkeinen kipu -CRPS 2	-yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille	-uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia -virusinfektio -väsymys, kuume
pregabaliini Lyrica, Pregabalin Orion	25 mg titratun tasolle	150- 300mg:n portain 3-7	600 mg	-diabeettinen neuropatia -postherpeettinen neuralgia	-yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille	-nasofaryngiitti -lisääntynyt ruokahalu, painonnousu

	75 mg x 2	päivän välein, annostellaan 2-3 kertaa vuorokaudessa		-selkäydinvamman jälkeinen kipu		-euforinen mieliala, sekavuus, ärtyneisyys, desorientaatio, unettomuus, sukupuolivietin heikkeneminen -heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky, ataksia, epänormaali koordinaatio, vapina, dysartria, muistinmenetykset/heikkeneminen, tarkkaavuudenhäiriö, parestesia, hypoestesia, sedaatio, tasapainohäiriöt, letargia -näön hämärtyminen ja kaksoiskuvat -kiertohuimaus -oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ripuli, ilmavaivat, vatsan pingotus, suun kuivuminen -lihaskouristukset, nivelkipu, selkäkipu, raajakipu, servikaalinen spasmi -erektiöhäiriö -ääreisturvotus, turvotus, epänormaali kävely, kaatuminen, humaltunut olo, epätavallinen olo, väsymys
lamotrigiini Lamictal, Lamotrigin Orion, Lamotrigin Ratiopharm	25 mg	25-50mg:n portain 1-2 viikon välein, annostellaan 2 kertaa vuorokaudessa	400 mg	-aivoverenkiertohäiriön jälkeinen kipu -osittaisen selkäydinvamman jälkeinen kipu	-yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille	-aggressio, ärtyneisyys -päänsärky -uneliaisuus, heitehuimaus, vapina, unettomuus, levottomuus -pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suun kuivuminen -ihottuma -nivelkipu -väsymys, kipu, selkäkipu
tramadoli Tramal, Tramal Retard, Tramadin, Tramadol Hexal, Tramadol Retard Hexal, Tradolan Retard	50 mg	50 mg:n portain 1-3 päivän välein, annostellaan 3 kertaa päivässä, pitkävaikutteinen 2 kertaa päivässä	400 mg	-diabeettinen neuropatia -polyneuropatiat -postherpeettinen neuralgia	-yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille -akuutti alkoholi-, unilääke-, analgeetti-, opioidi- tai psyykenlääkemyrkytys -monoamiinioksidaasinestäjän samanaikainen käyttö -vaikea munuaisten vajaatoiminta -epilepsia, joka ei lääkityksellä hallinnassa -ei huumausaineiden vieroitushoitoon	-huimaus, päänsärky, tokkuraisuus -pahoinvointi, oksentelu, ummetus, suun kuivuminen -hikoilu -väsymys
oksidodoni Oxycodon HCl Accord, Oxycodone Orion, Oxycodone Ratiopharm, Oxycontin, Targiniq	10 mg x 2	10 mg:n portain 1-3 päivän välein, annostellaan 2 kertaa päivässä	120 mg	-postherpeettinen neuralgia -perifeeriset neuropaattiset kiputilat	-yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille -vaikea keuhkoastma tai keuhkohtaumatauti, masennus ja hengityslama, veren kohonnut hiilidioksidipitoisuus, eritteiden kertyminen hengitysteihin -alkoholin tai unilääkkeiden aiheuttamat levottomuustilat -kohonnut kallonsisäinen paine -kooma -paralyttinen ileus	-ruokahalun väheneminen -mielialan muutokset, aktiivisuuden muutokset, epänormaalit unet, masennus ja kognitiivisen suorituskyvyn muutokset -uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, vapina, astenia, sedaatio -verenpaineen lasku -hengenahdistus, bronkospasmi -ummetus, pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen, vatsakipu, ripuli, röyhtäily, dyspepsia -kutina, pruritus, ihottuma, hyperhidroosi -hikoilu, asteeniset sairaudet

4.2.4 Iholle annosteltavat lääkkeet

Paikallisesti annosteltavan lidokaiinivoiteen on todettu lievittävän postherpeettiseen neuralgian liittyvää kipua. Sitä käytetään perifeeristen hermokiputilojen hoitoon. Lidokaiini vaikuttaa salpaamalla nosiseptoreiden Na-kanavia.³

Myös kapsaisiinilla on todettu myönteinen vaikutus neuropaattiseen kipuun. Se vaikuttaa TRPV1-reseptoriin niin, että jatkuva ärsytys vähentää hermon herkkyyttä kipuärsytykselle. Vain lääkäri tai muu hoitoalan ammattilainen lääkärin valvonnassa saa toteuttaa kapsaisiinihoidon. Kapsaisiini annostellaan laastarimuodossa.³²

4.2.5 Puudutukset

Paikallisuudutusten käytölle kroonisen kivun hoidossa ei ole perusteltua syytä. Niillä saatetaan kuitenkin saavuttaa merkittävä kivunlievitys kivun akuutissa vaiheessa, jos kivunlievitystä tarvitaan esimerkiksi fysioterapian onnistumista varten tai muutoin erityisessä tilanteessa.¹³

Epiduraalinen steroidi-injektio on ehkä käytetyin puudutusmenetelmä kroonisilla kipupotilailla. Tehon ajatellaan perustuvan sen anti-inflammatoriseen vaikutukseen. Hoito toteutetaan usein muutaman pistoksen sarjana. Pidempiaikaisesta kivunlievitystehosta on ristiriitaisia tuloksia. Puudutusta käytetään lähinnä potilailla, joilla on selkäydinvamman jälkeinen radikulaarinen alaselkäkipu.³

6.3 Lääkehoidon aloitus ja seuranta

Potilaan hoitomyöntyvyyttä täytyy tukea. Sivuvaikutukset ovat tunnettuja myös potilaiden keskuudessa. Jotkut lääkkeet saattavat saada aikaan pökertyneen ja väsyneen olon ja moni potilas arvostaa enemmän kirkasta mieltä kuin osittaista kivunlievitystä. Etenkin tämä on edellytyksenä silloin, jos toiveena on paluu työelämään.⁴⁵ Lähes kaikilla lääkkeillä on sivuvaikutuksia ja potilaan myöntyvyys lääkehoitoon riippuu hänen omista valinnoistaan.

Lääkärin tehtävänä on tuottaa riittävästi tietoa lääkkeen hyödyistä ja haitoista ja kertoa potilalle haittojen hallintakeinoista. Lääkkeen hidas titraus aloitusvaiheessa on näistä keskeinen keino. Lääkekokeiluihin täytyy

varata aikaa ja kärsivällisyys on aloitusvaiheessa tärkeää sekä potilaalle että lääkärille. Haittavaikutusten voimakkuus ja määrä vaihtelee toki potilaskohtaisesti.

Lääkehoidon vastetta on tärkeä seurata. Aloitusvaiheessa ja tarvittaessa lääkemuutosten yhteydessä potilasta pyydetään pitämään kipupäiväkirjaa ja kuvailemaan kipua VAS-asteikon, NRS-asteikon tai sanallisen kuvailun avulla. Tämä on potilaan tärkeimpiä tehtäviä kivunhoidossa säännöllisen lääkkeenoton ohella. Hoidon vastetta seurataan lääkevastesoittojen ja kontrollikäyntien avulla, alkuvaiheessa yhteydenpito esimerkiksi kahden viikon välein. Lääke on lopetettava, ellei vastetta ilmene suosituksen mukaisella hoitoannoksella, johon pitää pyrkiä annosta potilaan siedon mukaan titratun. Lääkkeen vastetta pidetään kliinisesti merkittävänä, jos kipu lievittyy 30 prosenttia eli asteikolla 0-10 noin kaksi yksikköä.⁴⁶ Erittäin hyvä kivunlievitys on saavutettu, jos kipu lievittyy 50 prosenttia.³⁷

Lääkkeiden metaboliassa on suuria eroja ja siksi esimerkiksi trisyklisten masennuslääkkeiden ja karbamatsepiinin kohdalla suurin suositeltu vuorokausiannos voidaan määritellä myös pitoisuusmittauksien mukaan. Jos potilas sietää lääkettä hyvin, mutta vaste ei ole riittävä, voidaan annosta suurentaa edelleen. Toisaalta, jos haittavaikutuksia ilmenee jo pienillä pitoisuuksilla, on myös hyvä tehdä seerumin pitoisuusmittaus.⁴⁷

6.4 Lääkkeetön hoito

Lääkehoito on yleensä neuropaattisen kivun keskeinen hoitomuoto, mutta lääkkeettömillä menetelmillä sitä voidaan tukea.⁴⁸ Varsinkin lääkkeettömien hoitojen onnistumisen kannalta on tärkeää, että potilaalle annettu viesti on yhdenmukainen. Jos yksi lääkäri käskee välttämään liikuntaa ja toinen lisäämään sitä, niin potilaan luottamus hoidon onnistumiseen vähenee.³¹

6.4.1 Stimulaatiohoidot

Stimulaatiohoidot auttavat kivunhallinnassa. Niiden toimintamekanismin uskotaan pohjautuvan porttikontrolli- ja endorfiiniteoriaan.⁴⁹

Kotihoitoon soveltuu TNS-hoito eli transkutaaninen hermostimulaatio, joka on helppo ja vaaraton hoitomuoto. Se toteutetaan perusterveydenhuollossa fysioterapeuttien opastuksella. Asianmukaisesti fysioterapeutin ohjaamana potilas voi ottaa laitteen kotiin ja sitä käytetään säännöllisesti.³² Hoidon etuna on sivuvaikutuksettomuus ja se voidaan liittää lääkkeellisten hoitojen tukimuodoksi. Käyttöaika on yleensä

vähintään kuukauden ajan, jonka jälkeen arvioidaan vastetta. Jotkut potilaista hankkivat laitteen kotikäyttöön.

Vaikeissa kiputiloissa, joissa muista hoidoista ei ole ollut hyötyä, voidaan erikoissairaanhoidossa kipupoliklinikan suosituksesta harkita takajuostestimulaatiota. Elektrodit asetetaan epiduraalitalaan kipusegmentin yläpuolelle. Tarkkaa selitystä takajuostestimulaation toimintamekanismille ei ole keksitty.³² Takajuostestimulaatiokokeilu vaatii potilaan hyvää hoitomyyntyvyyttä ja tarkkaa harkintaa, sillä se on kallis, invasiivinen ja teknisesti vaativa hoito. Komplikaatiot ovat tavallisia, mutta eivät yleensä vaarallisia.⁵⁰

6.4.2 Fysioterapeuttiset menetelmät

Terapeuttinen hoito on fysioterapeutin ohjaamaa toimintaa, jossa pyritään elvyttämään potilaan toiminta- ja suorituskykyä aktiivisesti esimerkiksi liike- ja liikuntaharjoitteiden kautta. Harjoituksissa otetaan huomioon ja pyritään poistamaan potilaan rajoitteita ja puutteita liikkumisen suhteen.³

Fysikaaliset hoidot toimivat usein valmistavana hoitona muille fysioterapeuttisille hoitomuodoille. Fysikaalisia hoitomuotoja ovat esimerkiksi lämpö- ja kylmähoito sekä akupunktio. Fysioterapiassa tuotettu lämpö on usein saatu aikaan sähköllä. Lämpö lisää kudoksen verenkiertoa, lihasvenyvyys lisääntyy, lihakset rentoutuvat ja aineenvaihdunta lisääntyy. Lämpöhoito toimii usein esihoitona muille hoidoille, kuten liike- ja terapiahoidoille. Kylmähoidon kipua lievittävä vaikutus perustuu siihen, että hermojen johtumisnopeus hidastuu. Kylmähoitoa ei saa käyttää tunnottomalla tai huonon verenkierron alueella. Akupunktiosta on vähän luotettava tutkimustietoa, mutta se on yleistymässä myös länsimaisessa lääketieteessä empiiriseen kokemukseen perustuen.³

Peilisolujärjestelmä käsittää joukon soluja, jotka aktivoituvat itse tehtyjen liikkeiden ja nähtyjen liikkeiden aikana. Sillä on oletettu olevan suuri merkitys sosiaalisen vuorovaikutuksen, matkimisen ja jopa empatian kehittämisessä.⁵¹ Peiliterapiassa pyritään peilisolujen kautta vaikuttamaan muutoksiin, joita aivoihin on kehittynyt kroonisen kivun seurauksena. Terapiassa esimerkiksi käsien väliin asetetaan peili ja potilas näkee vain terveen käden. Liikeharjoitteet suoritetaan symmetrisesti molemmilla käsillä, mutta potilas näkee vain terveen käden liikkeit.⁵²

6.4.3 Psykologiset menetelmät

Psykologiset tekijät, kuten pelko, viha, ahdistuneisuus, masennus ja tarkkaavaisuuden suuntaaminen kivun kokemiseen saattavat vaikuttaa kivun kokemiseen ja sen pitkittymiseen. Varsinkin tunne-elämältään heitteleville potilaille on tärkeää ohjata heidät psykiatrisen hoidon piiriin ja neuvoa menetelmiä, joiden avulla potilas oppii hyväksymään kipunsa ja suuntaamaan tarkkaavaisuutensa pois siitä.³¹ Vihan fysiologisia vaikutuksia kivun kokemiseen on tutkittukin. Vihan tunne käyttää samoja opioidireseptoreita kuin kivun inhiboimiseen tähtäävät signaalit. Täten voimakas vihan tunne vähentää kivun endogeenista inhibointia.⁵³

Psykologista hoitoa ei voi määrätä potilaalle, sillä riittävä motivaatio on hoidon onnistumisen edellytys. Sitä voi kuitenkin suositella, jolloin psykologi kartoittaa yhdessä potilaan kanssa hoidon mahdollisuuksia.⁵⁴

Kognitiivis-behavioraalisisessa hoidossa potilas oppii hyödyntämään stressin, kivun ja affektiivisten reaktioiden hallintakeinoja ja sosiaalisia keinoja. Potilas nähdään aktiivisena osana kuntoutumista. Negatiivisia ajatuksia ja niihin liittyviä tunnereaktioita pyritään poistamaan. Käyttäytymistä pyritään muovaamaan suotuisammaksi. Esimerkiksi liiallista lääkkeiden syöntiä ja passiivisuutta pyritään vähentämään.⁵⁴

Mielikuvaharjoituksissa ja tarkkaavaisuuden suuntaamisharjoituksissa huomiota pyritään suuntaamaan pois kivusta. Hengitystä, mielikuvia ja ympäristöä käytetään tässä apuna. Kivun laatua voidaan pyrkiä muuttamaan, esimerkiksi viiltävästä kylmäksi.⁵⁴

Erilaisia vertaistuellisia kipuryhmiä on ollut kehitteillä viime vuosina. Toisten kipupotilaiden kokemukset ovat potilaille tärkeitä. Ryhmissä ei niinkään keskitytä keskustelemaan kivusta vaan elämisestä, tulevaisuudenodotuksista ja henkilökohtaisesta kasvusta.⁵⁴

7 HOIDON PORRASTUS

Taulukko 7.1 Kipopotilaan hoitomahdollisuudet terveydenhuollon eri tasoilla.¹³

Perusterveydenhuolto	Aluesairaalan kipuvastaanotto
Neuropaattisen kivun epäily / tunnistus Lääkehoidon aloitus TNS-hoitokokeilu Fysioterapeuttinen neuvonta ja psykososiaalinen tuki	Kivunhoidon konsultaatiot
←	
Jatkohoito erikoispoliklinikoilta palautuville potilaille	
↓ neurologisen taudin epäily	
Keskussairaalan neurologian klinikka	
Diagnostiset selvittelyt Lääkehoidon jatkaminen ja säätäminen diagnoosin mukaan	
↓ ongelmallinen diagnostiikka riittämätön hoitovaste alemmilla tasoilla	
Keskussairaalan kipupoliklinikka	
Diagnostiset selvittelyt Kiputilojen hoito	
↓ ongelmallinen diagnostiikka riittämätön hoitovaste alemmilla tasoilla	
Yliopistosairaalan kipupoliklinikka	
Diagnostiset selvittelyt erikoismenetelmillä Vaativa lääkehoito Invasiivisten erikoismenetelmien harkinta	

Neuropaattisen kivun epäily ja tunnistaminen tapahtuu perusterveydenhuollossa. Tuolloin lääkäri aloittaa mahdollisesti aluesairaalan kipuvastaanottoa konsultoiden potilaan ensilinjan lääkehoidon (trisykliset lääkkeet, epilepsialäkkeet, tramadoli) tapauksissa, joissa jatkotutkimuksia ei tarvita eikä harkita operatiivista hoitoa. TNS-hoitokokeilu voidaan myös suorittaa. Perusterveydenhuollossa hoidetaan potilaan fysioterapeuttinen neuvonta ja annetaan psykososiaalista tukea. Erikoispoliklinikoilta palautuvien potilaiden jatkohoito on perusterveydenhuollon vastuulla.

Jos potilasta tutkittaessa herää epäily neurologisesta sairaudesta, on hänet syytä lähettää keskussairaalan neurologian klinikalle. Diagnostisten tutkimusten yhteydessä annetaan myös lääkehoito neuropaattisille kiputiloille.

Lähetet keskussairaalan kipupoliklinikalle on aiheellinen ongelmallisten kiputilojen diagnostiikassa, sekä kun keinot alemmilta tasoilta loppuvat tai ovat riittämättömiä kiputilan hoitoon.

Yliopistosairaalan kipupoliklinikalla voidaan käyttää erikoismenetelmiä apuna erotusdiagnoosiikassa. Sieltä löytyy myös ammattilaiset vaativan lääkehoidon suorittamiseen, sekä invasiivisten erikoismenetelmien harkintaan. Kivun hoidon opetus-, tutkimus- ja kehittämistyö ovat myös yliopistosairaalan vastuulla.

8 LÄHDELUETTELO

1. Jensen T, Baron R, Haanpää M, ym. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011;152(10):2204-2205.
2. Baron R. Mechanisms of disease: Neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2(2):95-106.
3. Kalso E, Haanpää M, Vainio A(toim.). Kipu [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2009 (luettu 13.01.2016). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/opk04493.
4. Guyton A, Hall J. Nervous system: A. general principles and sensory physiology. Kirjassa: Hall J toim. Textbook of medical physiology. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier 2011.
5. Almeida T, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. *Brain Res* 2004;1000(1-2):40-56.
6. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9(8):807-819.
7. Baron R, Förster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: A first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol* 2012;11(11):999-1005.
8. Cohen S, Jianren M. Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 2014;348:f7656.
9. Nickel F, Seifert F, Lanz S, ym. Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;22(2):81-91.
10. Haanpää M. Kipupotilaan tutkiminen. Kirjassa: Kalso E, Haanpää M, Vainio A, toim. Kipu [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim (luettu 20.4.2015). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/opk04493
11. Korvenoja P. Kroonisen kipupotilaan tutkiminen ja erotusdiagnosi. *Finnanest* 2003;36(2):152-154.
12. Haanpää M, Soynilä S. Neuropaattisen kivun diagnostiikka tarkentuu. *Suom Lääkäril* 2008;63(36):2900-2903.
13. Haanpää M. Neuropaattisen kivun hoito-opas. Terveyskirjasto, julkaistu verkossa 18.06.2007 http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=nix00086.
14. Malmivaara A, Jousimaa J, Pohjolainen T. Alaselkäkipu. Terveyskirjasto, julkaistu verkossa 22.09.2014 http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=khp00002.
15. Deville W, van der Windt D, Dzaferagic A, ym. The test of lasague: Systematic review of the accuracy in diagnosing herniated discs. *Spine* 2000;25(9):1140-1147.
16. Dafkin C, Green A, Kerr S, ym. Kinematic and kinetic analysis of the inter- and intra-applicator assessment of the babinski reflex. *Neurophysiol Clin* 2014;44(5):471-477.
17. Hasan J, Kutvonen O. Milloin avohoitolääkäri tarvitsee ENMG-tutkimusta? *Duodecim* 2008;124(1):77-84.
18. Cruccu G, Anand P, Attal N, ym. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11:153-162.
19. Kärppä M. Ei-traumaattisen selkäydinvaurion diagnostiikka. *Suom Lääkäril* 2013;68(21):1576-1580.
20. Takatalo J, Karppinen J, Niinimäki J, ym. Prevalence of degenerative imaging findings in lumbar magnetic resonance imaging among young adults. *Spine* 2009;34(19):1716-1721.
21. Chou R, Qaseem A, Owens D, ym. Diagnostic imaging for low back pain: Advice for high-value health care from the american college of physicians. *Ann Intern Med* 2011;154(3):181-189.
22. Elo P, Laasonen L, Soini I, ym. Tulehduksellisen selkäkipun kuvantamisdiagnostiikka. *Duodecim* 2013;129(7):741-752.

23. Jääskeläinen SK. Miten kliininen neurofysiologia auttaa hermovauriokivun diagnostiikassa? *Suom Lääkäril* 2010;65(43):3485-3492.
24. Partanen JV. Polyneuropatioiden kliinis-neurofysiologinen perusdiagnostiikka. *Suom Lääkäril* 2006;61(8):841-846.
25. Partanen J. Niska-hartiakipupotilaan kliinis-neurofysiologiset tutkimukset. *Suom Lääkäril* 2000;55(8):829-834.
26. Andersen H, Stålberg E, Falck B. F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus. *Muscle & Nerve* 1997;20(10):1296-1302.
27. HUS. Tuntokynnysmittaus QST (luettu 07.02.2015) <http://www.hus.fi/sairaanhoito/kuvantaminen-ja-fysiologia/tietoa-tutkimuksista/Tuntokynnysmittaus-QST/Sivut/default.aspx>.
28. Levine T, Saperstein D. Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2015;34(3):413-417.
29. Sommer C, Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol* 2007;6(7):632-642.
30. Haanpää M, Kauppila T, Eklund M, ym. Krooninen kipu. *Facultas*, julkaistu verkossa 19.03.2008. http://www.tela.fi/instancedata/prime_product_julkaisu/tela/embeds/telawwwstructure/14383_Facultas_Krooninen_kipu.pdf.
31. Haanpää M, Hagelberg N, Hannonen P, ym. Kroonisen kivun hoito-opas. Suomen kivuntutkimusyhdistys ry. (luettu 13.01.2016) http://www.skty.org/system/files/files/Kroonisen%20kivun%20hoito-opas_final.pdf
32. Haanpää M, Vuorinen E. Neuropaattinen kipu ja sen hoito. Kirjassa: Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, Olkkola K, Ruokonen E (toim.). *Anestosiologia ja tehohoito*[online] Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2014 (luettu 13.01.2016). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporssi.fi/op/opk04597.
33. Kalso E. Lääkeyhdistelmät. Kirjassa: Kalso E, Haanpää M, Vainio, A toim. *Kipu* [online]. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2009 (luettu 13.01.2016). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporssi.fi/op/opk04493.
34. Attal N, Cruccu G, Baron R, ym. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-1188.
35. Watson P, Vernich L, Chipman M, ym. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: A randomized trial. *Neurology* 1998;51(4):1166-1171.
36. Smith T, Nicholson R. Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Vascular Health Risk Management* 2007;3(6):833-844.
37. Haanpää M. Neuropaattisen kivun näyttöön perustuva hoito. *Duodecim* 2004;120(2):213-220.
38. Serpell M. Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99(3):557-566.
39. Mehta S, McIntyre A, Dijkers M, ym. Gabapentinoids are effective in decreasing neuropathic pain and other secondary outcomes after spinal cord injury: A meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(11):2180-2186.
40. Keränen T. Epilepsialääkkeet. Kirjassa: Pelkonen O, Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, MacDonald E, Moilanen E, Pasanen M, Scheinin M, Vähäkangas K, toim. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2014 (luettu 13.01.2016). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporssi.fi/op/opk04499.
41. Kalso E. Epilepsialääkkeet ja Na⁺-kanavien salpaajat. Kirjassa: Kalso E, Haanpää M, Vainio, A toim. *Kipu* [online]. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2009 (luettu 13.01.2016). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiporssi.fi/op/opk04493.
42. Sindrup S, Andersen G, Madsen C, ym. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: A randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83(1):85-91.

43. Watson C, Moulin D, Watt-Watson J, ym. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: A randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105(1-2):71-78.
44. Pharmaca Fennica. Lääketietokeskus oy 2015
45. Granström V. Kipu on aina myös korvien välissä. *Duodecim* 2004;120(2):207-211.
46. Farrar J, Young JJ, LaMoreaux L, ym. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94(2):149-158.
47. Haanpää M. Neuropaattisen kivun lääkehoito. *Finnanest* 2007;40(3):237-240.
48. Haanpää M. Neuropaattisen kivun hoito. Kirjassa: Kalso E, Haanpää M, Vainio A, toim. Kipu [online]. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2009 (luettu 13.01.2016). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/opk04493.
49. Haanpää M, Pohjolainen T. Transkutaaninen sähköinen hermostimulaatio. Kirjassa: Kalso E, Haanpää M, Vainio, A toim. Kipu [online]. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2009 (luettu 13.01.2016). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/opk04493
50. Paavola M, Haanpää M, Kärkkäinen M, Pälvimäki EP., Blom M, Malmivaara A. Selkäydinstimulaatio vaikean neuropaattisen kivun ja monimuotoisen paikallisen kipuoireyhtymän hoidossa. *Suom Lääkäril* 2009;64(13):1243-1251a.
51. Hari R. Ihmisaivojen peilautumisjärjestelmät. *Duodecim*. 2007;123(13):1565-1573.
52. Baumann S. Toimintaterapia. Kirjassa: Arokoski J, Mikkelsen M, Pohjolainen T, Viikari-Juntura E, toim. Fysiatría [online]. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2015 (luettu 13.01.2016). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/opk04501.
53. Bruehl S, Burns J, Chung O, ym. Anger and pain sensitivity in chronic low back pain patients and pain-free controls: Te role of endogenous opioids. *Pain* 202;99(1-2):223-233.
54. Elomaa M, Estlander A. Psykologiset hoitomenetelmät. Kirjassa: Kalso E, Haanpää M, Vainio A, toim. Kipu [online]. Helsinki: Kustannus oy Duodecim 2009 (luettu 13.01.2016). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/opk04493.