

Diina Bukareva

# HERMOJUUREN TOIMINTAHÄIRIÖN PATOFYSIOLOGISET MEKANISMIT ISKIASOIREYHTYMÄSSÄ

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Helmikuu 2020

# TIIVISTELMÄ

Diina Bukareva: Hermojuuren toimintahäiriön patofysiologiset mekanismit iskiasoireyhtymässä  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma  
Helmikuu 2020

---

Hermostoperäinen alaselkäkipu on merkittävä yhteiskunnallisia kustannuksia ja potilaiden elämänlaadun heikkenemistä aiheuttava tekijä. Oireyhtymän alle lukeutuu todellisuudessa useista eri mekanismeista koostuva ja yksilötasolla paljon varioiva vaiva.

Tällä hetkellä hermojuurikivun hoito on pääasiassa konservatiivista kivun hoitoa ja vaikeammissa tapauksissa leikkaushoitoa. Viime vuosina on tutkimuksissa keskitytty kivun mekanismien selvittämiseen, minkä myötä ymmärrys iskiasoireyhtymän syistä on kasvanut huomattavasti.

Nosiseptiivisen kivun synnyssä keskeisessä roolissa on nikamavälilevyn ytimen, nucleus pulposuksen, laukaisema inflammatorinen prosessi hermojuuren ja välilevyn ympäristössä. Perifeeristen hermojen vaurioituessa kipu muuttuu neuropaattiseksi, minkä jälkeen keskushermosto reagoi ärsykkeisiin fysiologisiin ja biokemiallisin muutoksin.

Taudin eteneminen ja paraneminen vaihtelee yksilötasolla. Selityksenä tälle on mahdollisten tulehdusprosessien ja kipumekanismien kirjo ja yksilöllinen vaihtelu. Molekyyli- ja solutasolla olevien ilmiöiden ymmärrys voi jatkossa mahdollistaa yhä tarkemman pureutumisen kivun syihin myös diagnostiikassa ja potilaiden hoidossa.

Avainsanat: hermojuurikipu, hermokipu, iskias, iskiaskipu, lannerangan kipu, neuropaattinen kipu, radikulaarinen kipu, välilevy

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

# SISÄLLYS

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 JOHDANTO</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>2 KIPUTYYPIT</b> .....   | <b>2</b>  |
| 2.1 Nosiseptiivinen kipu .....  | 2         |
| 2.2 Neuropaattinen kipu .....   | 3         |
| 2.3 Kivun kroonistuminen .....  | 4         |
| <b>3 MITÄ HERMOJUURIKIPU ON</b> .....                                     | <b>6</b>  |
| 3.1 Määritelmä ja tausta .....  | 6         |
| 3.2 Anatomia ja kivun syyt .....  | 8         |
| 3.2.1 Välilevy.....   | 8         |
| 3.2.1.1 Välilevyn suonitus ja hermotus.....                               | 10        |
| 3.2.1.2 Välilevyn biomekaniikka .....                                     | 12        |
| 3.2.1.3 Välilevyvauriot .....   | 12        |
| 3.2.2 Hermojuuri.....   | 13        |
| 3.3 Alaselkävivulle altistavat tekijät.....                               | 15        |
| <b>4 HERMOJUURIKIVUN PATOFYSIOLOGISET MEKANISMIT</b> .....                | <b>17</b> |
| 4.1 Nikamavälilevyn ytimen aiheuttama inflammaatio ja immuunireaktio..... | 17        |
| 4.2 Kivun mekanismit.....   | 21        |
| 4.2.1 Perifeeriset mekanismit.....  | 21        |
| 4.2.2 Keskushermoston mekanismit .....                                    | 24        |
| 4.2.2.1 Selkäytimen takasarvi .....                                       | 25        |
| 4.2.2.2 Kipuinhitorinen verkosto .....                                    | 27        |
| 4.2.2.3 Sympaattinen vaikutus .....                                       | 30        |
| 4.2.2.4 Keskushermoston reorganisoituminen .....                          | 30        |
| 4.3 Perimän vaikutus kipuun .....   | 31        |
| <b>5 DIAGNOSTIIKKA</b> .....  | <b>32</b> |
| 5.1 Oireet .....  | 32        |
| 5.2 Kliiniset testit .....  | 33        |
| 5.3 Kuvantaminen.....   | 35        |
| 5.4 Elektroneuromyografia.....  | 36        |
| <b>6 TAUDIN ETENEMINEN JA ENNUSTE</b> .....                               | <b>37</b> |
| 6.1 Paraneminen.....  | 37        |
| 6.2 Hoito.....  | 38        |
| <b>7 POHDINTA</b> .....   | <b>40</b> |
| <b>LÄHTEET</b> .....  | <b>45</b> |

# 1 JOHDANTO

Tämän kirjallisen työn aiheena on alaselän hermojuurikipu. Iskiasoireyhtymän yleisyys kaikista alaselkäkivuista on noin 10 %. Iskiasoireyhtymäpotilaiden hoidossa keskitytään kivun hallintaan, ja vaikeimmissa tapauksissa ratkaisua haetaan mahdollisen välilevytyrjän kirurgisesta poistosta tai hermojuuriahtauman dekompressioleikkauksesta. Kuitenkin kivun taustalla voi olla useita mekanismeja, joista ei kaikkiin ole toistaiseksi tarkkaa kohdennettua hoitoa. Pelkkä mekaaninen puristus ei tämän hetken tiedon mukaan selitä alaselän hermojuurikipua, vaan mukana on mitä todennäköisimmin aina tulehduksellinen komponentti. Potilaan tuntema kipu on kudostuhon aiheuttamaa nosiseptiivista kipua tai hermovauriosta johtuvaa neuropaattista kipua, monesti koettu kipu on näiden yhdistelmä.

Iskiasoireyhtymä on kattotermi useille erilaisille tautiprosesseille. Tässä katsauksessa pyritään tavoittamaan aiheen moniulotteisuutta ja avaamaan hermojuurikivun taustalla olevia mekanismeja. Aiheen monimuotoisuus ja kivun syynä olevien patofysiologisten mekanismien syvälinen kirjo on myös tekstin haasteena.

Molekyylitason tieto hermojuurikivusta on varsin uutta. Se on tullut osaksi lääketieteellistä ymmärrystä vasta 2000-luvulla. Tätä ennen hermojuurikivun ajateltiin johtuvan puhtaasti hermojuuren mekaanisesta puristuksesta. Aiheeseen liittyy edelleen paljon kysymysmerkkejä, vaikka patofysiologiset mekanismit alkavatkin olla pääpiirteissään kartoitettuna. Tekstin tavoitteena on koota yhteen ajankohtaista tietoa hermojuurikivun syistä ja kehittymisestä niin yleisesti kuin molekyylitasollakin.

Työn metodina on ollut systemaattinen Andor- ja Pubmed-hakukoneilla toteutettu tiedonhaku, aihetta käsitteleviin tutkimuksiin perehtyminen ja yhteenvedon koostaminen. Tekstin lähteinä on käytetty Duodecim-lehden ja Terveystieteen artikkelia, Duodecimin Oppiportin kirjoja Fysiatria, Immunologia, Kipu, Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, Neurologia ja Patologia sekä kansainvälisissä lehdissä julkaistuja artikkeleita, katsauksia ja metatutkimuksia.

Tämä tutkielma on katsaus hermojuurikivun syntymekanismeihin ja sen ympärillä tehtyihin ajankohtaisiin tutkimuksiin. Tekstin painopisteenä on hermojuurikivun molekyylitason patofysiologia. Aiheen pohjustamiseksi alkusi käsitellä kiputyyppisiä ja kivun luokittelua yleisellä

tasolla, minkä jälkeen siirrytään hermojuurikivun tarkasteluun ja syvennytään hermojuuren ja välilevyn anatomisiin rakenteisiin. Edellisistä teemoista jatketaan hermojuurikivun molekyyli-tason patofysiologisiin mekanismeihin: tulehdukseen ja sen vaikutukseen kipuradassa. Viimeisenä käydään läpi hermojuurikivun oireita, diagnostiikkaa, hoitoa ja paranemista yleisellä tasolla. Tämän tekstin ulkopuolelle on rajattu tarkempi hoitomuotojen ja -suositusten käsittely, sillä työn tavoitteena on perehtyä nimenomaan oireyhtymän syihin ja kehittymiseen.

## 2 KIPUTYYPIT

### 2.1 Nosisepiivinen kipu

Nosisepiiviset primaarit periferiasta kohti keskushermostoa kulkevat afferentit syyt ovat pääasiassa A $\delta$ - ja C-syitä. Nämä aktivoituvat, kun niiden hermottamalle alueelle kohdistuu kudosa-vauriota aiheuttava ärsyke. A $\delta$ -syyt ovat ohuesti myelinisoituneita, ja osa niistä reagoi mekaanisten ärsykkeiden lisäksi myös termaliseen stimulaatioon. C-syyt, joita on 3/4 kaikista afferenteista syistä, ovat myelinisoitumattomia suurimmaksi osaksi polymodaalisia nosisepioreita ja reagoivat termalisiin, mekaanisiin ja kemiallisiin ärsykkeisiin. Nosisepitorit herkistyvät toistuvasti ärsytettyinä, ja samalla niiden hermottamat alueet laajenevat. Myelinisaation vuoksi A $\delta$ -syyt vastaavat ensimmäisestä kiputunteuksesta ja C-syyt myöhemmin tietoisuuden saavuttavasta toisesta kipuaallosta. (Kalso, Kontinen 2018b.) Suurin osa primaareista afferenteista hermosyistä kulkee selkäyttimeen takajuuren kautta, mutta myös etujuuren aksoneista jopa 30 % on myelinisoitumattomia afferenteja nosisepiivisiä syitä. Primaarit afferentit nosisepitorit synapsoivat selkäytimessä takasarven alueelle. Selkäytimen takasarven solut ovat jaettavissa kolmeen kategoriaan: informaatiota korkeampiin osiin välittäviin projektioneuroneihin, eksitatorisiin interneuroneihin ja inhibitorisiin interneuroneihin. (Kalso, Kontinen 2018d.)

Nosisepiivinen kipu on seurausta korkean kynnyksen mekanoreseptoreiden aktivaatiosta ja niihin kohdistuvista mekaanisista voimista. Lähes kaikki terveet C-syyt ja puolet vaurioitumattomista A $\delta$ -syistä reagoivat vain todella voimakkaaseen venytykseen tai paineeseen. Sen sijaan tulehdustilan läsnäollessa tapahtuu herkistymistä, ja nämä nosisepitorit aktivoituvat jo pienistäkin liikkeistä. (Kalso, Kontinen 2018e.) Selkärangan alueella nosisepioreiden hermottamia osia ovat mm. sekä fasettivelten että välilevyjen ympärillä olevat kudokset, rasvatyyny, ligamentit, nivelkapseli, nivelneste, subkondraaliluu – nämä kaikki ovat myös mahdollisia kivun lähteitä. Välilevyn

degeneroitua fasettiniveliin kohdistuva kuorma kasvaa, mikä aiheuttaa poikkeavaa mekaanista ärsytystä ympäristön nosiseptoreihin. Usein nivelten degeneraatio on lievää suhteessa kiputuntemukseen. Todennäköisesti paikallisella inflammaatiolla onkin merkittävä osuus pitkäkestoisen alaselkävun kehittämisessä. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T54.)

## 2.2 Neuropaattinen kipu

Neuropaattinen kipu on hermovauriokipua: syynä on vaurio tai tauti somatosensorisessa järjestelmässä. Anatomisesti neuropaattinen kipu jaetaan sentraaliseen ja perifeeriseen, mutta määritelmät ovat patologisesta näkökulmasta keinotekoisia: vaurio perifeerisessä osassa saa aikaan muutoksia sentraalisissa kivunaistimisjärjestelmissä. Hermojuurivauriot lukeutuvat perifeerisen neuropaattisen kivun alle. (Haanpää 2018a.) Monesti selkäkipupotilailla nosiseptiivista ja neuropaattista kipua on vaikea erottaa toisistaan ja tällöin voidaankin puhua sekamuotoisesta kivusta. Nosiseptiivinen kipu, joka on peräisin lihaksista, nivelkapseleista, ligamenteista ja välilevyihin sisäänkasvavista C-syistä sekä neuropaattinen kipu, iskiashermon kompressiosta ja inflammatorisesta C-syiden aktivaatiosta aiheutuva kipu voivat olla potilaalla läsnä yhtä aikaa. (Nickel, Seifert et al. 2012, 82.) Välilevyperäisissä hermon pinnetiloissa on havaittu sekä hermon mekaanista puristusta että kemiallista ärsytystä. Aluksi kivun syynä onkin hermotuppea hermottavien hermosäikeiden (nervi nervorum) aktivoituminen, ja vasta myöhemmin merkittävämmäksi tulee itse hermosäikeiden vauriosta johtuva neuropaattinen kipu. (Haanpää 2018d.)

Perimän osuus on nykykäsityksen mukaan merkittävä riskitekijä neuropaattisen kivun kehittämisessä, vaikkei sen kehittymiselle altistavia tarkkoja geenejä tunneta. Eläinkokeista tiedetään, että sekä hermokudoksen että keskushermoston tukikudoksen eli glian muutokset ja keskinäinen vuorovaikutus vaikuttavat neuropaattisen kivun syntymekanismiin. Myös psykososiaalisilla seikoilla on merkitystä neuropaattisessa kivussa. (Haanpää 2018a.)

Neuropaattisen kivun oireet voivat olla positiivisia – liiallisesta hermosolujen aktivaatiosta (lisääntynyt impulssimuodostus ja inhibitoristen mekanismien heikkous) johtuvia, kuten spontaani kipu, allodynia (mekaaninen tai terminen ärsyke), hyperalgesia, dysestesia, parestesia – tai negatiivisia, hermosolujen toiminnan vajauksesta johtuvia – hypoestesia, anestesia, hypoalgesia, analgesia. Eri oireiden ilmeneminen on yksilöllistä ja potilaskohtaista. Neuropaattisen kivun seurannaisongelmia ovat unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus, kehon käytön muuttuminen, sekundaariset lihasperäiset ongelmat, työkyvyn heikkeneminen, keskittymishäiriöt ja muut

kognitiiviset häiriöt. Näitä tekijöitä esiintyy muissakin kroonisissa kiputiloissa. (Haanpää 2018b; Haanpää 2018e; Nickel, Seifert et al. 2012, 82.)

Neuropaattisessa kivussa tuntoaisti toimii poikkeavasti, mikä johtuu tuntoratojen vaurioitumisesta ja tämän prosessin aiheuttamista plastisista muutoksista hermostossa. Ärsykkeen ja vasteen välinen suhde voi olla muuntunut määrällisesti, laadullisesti, ajallisesti ja sijainniltaan. (Haanpää 2018c.) Hermostolla on erilaisten tautiprosessien yhteydessä kyky toiminnallisiin ja rakenteellisiin muutoksiin, joiden kautta neuropaattinen kiputila voi kehittyä. Perifeerisen hermovaurion seurauksena hermopäätteet herkistyvät. Aksonissa ja takajuuren gangliossa ilmenee epänormaalia ektooppista impulssinmuodostusta. Hermon lisääntynyt herkkyys on seurausta sekä ionikanavien määrän kasvusta että hermopäätteen versomisesta. Uudet versot voivat poiketa säikeen alkuperäiseltä reitiltä, kasvaa yhteen ja muodostaa kipuärsykeille herkistyneitä neuroomia. Myös hermotuppea hermottavat nosiseptorit (nervi nervorum) saattavat aktivoitua ja herkistyä. Todennäköisesti määräävin kivun kroonistumisen syy neuropaattisessa kivussa on inhibitoristen järjestelmien heikkous. Keskushermoston ylemmissä osissa ilmenee hermovaurion jälkeen poikkeavaa ärsyyntyvyyttä, inhibitoristen mekanismien heikentymistä ja toiminnan organisoitumista uudelleen. (Haanpää 2018e.)

## 2.3 Kivun kroonistuminen

Kivun kroonistuessa, kun sen alkamisesta on kulunut yli kolme kuukautta, kipu muuttuu autonomiseksi, ja muutoksia näkyy niin keskushermostossa kuin perifeerisessäkin hermostossa. Kolme kuukautta viittaa tässä tyypilliseen hermovaurion paranemisaikaan (Vardeh, Mannion et al. 2016, T51). Krooninen kipu voi olla kumpaakin yhtäaikaaisesti: sekä hermoston krooninen sairaus että oire kroonisesta perifeerisestä sairaudesta. Kivun sentralisoituessa alkuperäistä laukaisijaa on yhä vaikeampi tavoittaa eikä sen määrittämisestä ole toisaalta välttämättä enää hyötyä. Kipu muuttaa muotoaan ja muutokset näkyvät keskushermostotasolla. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T52.) Hermoissa tapahtuvat muutokset voivat johtaa tuntohäiriöihin ja tietyn ärsykkeen aiheuttaman hermosoluvasteen muuttumiseen. Myös hermosolujen ympäristössä tapahtuu rakenteellisia ja neurokemiallisia muutoksia. (Kalso, Kontinen 2018c.)

Karkeasti krooninen kipu on jaettavissa neljään kategoriaan: nosiseptiivinen, inflammatorinen, neuropaattinen tai sentralisoitunut. Kroonisilla alaselkäkipupotilailla voi olla nosiseptiivista, inflammatorista ja neuropaattista kipua yhdessä degeneratiivisten muutosten kanssa. Sentraalinen

kipuamplifikaatio on mahdollinen merkittävä selitys potilailla, joilla kivun aistiminen ei ole suorassa suhteessa tutkimuksissa näkyviin muutoksiin. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T52.)

Kipua ylläpitäviä muutoksia tapahtuu keskushermoston ylempien osien, selkäytimen takasarven, takajuuren ganglion ja hermoon mahdollisesti kehittyvän neurooman alueella. Sähköistä ärtyvyyttä välittävien ionikanavien keskinäiset suhteet saattavat muuttua neuroomassa. Versomisen myötä sympaattiset syyt voivat muodostaa poikkeavia yhteyksiä sensorisiin syihin. Selkäytimen alueella muutoksia ilmenee esimerkiksi eksitatoristen aminohappojen, typpioksidin ja fosfokinaasien välityksellä. Myös laskevien säätelyratojen toiminta voi muuttua. (Kalso, Kontinen 2018c.)

Katkenneen hermon distaalinen pää degeneroituu menettäessään yhteyden solun soomaan, ja proksimaaliseen päähän kehittyä yleensä myeliinitupettomista hermoversoista koostuva neurooma. Katkenneista aksoneista muodostuu versomalla ektooppisia fokuksia, jotka eivät ole perifeeristen hermopäätteiden normaalin valvontajärjestelmän alaisia. Nämä voivat herkistyä mekaaniselle tai kemialliselle stimulaatiolle, laueta itsestään ja jatkaa purkautumista pitkään ulkoisen ärsykkeen loputtuakin. Tästä seuraavat hermovauriokipuun liittyvät tuntemukset, allodynia, hyperpatia ja kipu. Aivoissa hermovaurioalueelta tulevat impulssit tulkitaan hermon alkuperäisestä lähtökohdasta saapuviksi. Keskushermostossa hermovaurioon voi liittyä tukisolujen, ensin mikroglia ja sen jälkeen astrosyyttien, aktivaatiota. Esimerkiksi hermovauriota seuraava voimakas eksitatoristen ärsykkeiden tulva voi aiheuttaa selkäytimessä inhibitoristen neuronien tuhoutumista. Ilmiö esiintyy muuallakin keskushermostossa ja se tunnetaan nimellä eksitotoksisuus. Kliinisten havaintojen perusteella on päädytty porttikontrolliteoriaan, jonka mukaan paksujen myelinisoituneiden säikeiden aktivoituminen estää ohuiden myelinisoitumattomien C-syiden välittämää kipua. Paksujen myelinisoituneiden syiden tuhoutuminen voi tällä mekanismilla aiheuttaa neuropaattisen kiputilan. (Kalso, Kontinen 2018c.)

Kroonistuneen kivun kohdalla on merkittävää erottaa, onko kipu riippumaton kudolvauriosta vai johtuuko se kroonisesta sairaudesta, kuten hermokompressiosta tai inflammaatiosta (Vardeh, Mannion et al. 2016, T51). Kipukohtauksissa akuutit vaiheet voivat uusiutua ja kulkea käsi kädessä kroonisen kivun kanssa aaltoillen.



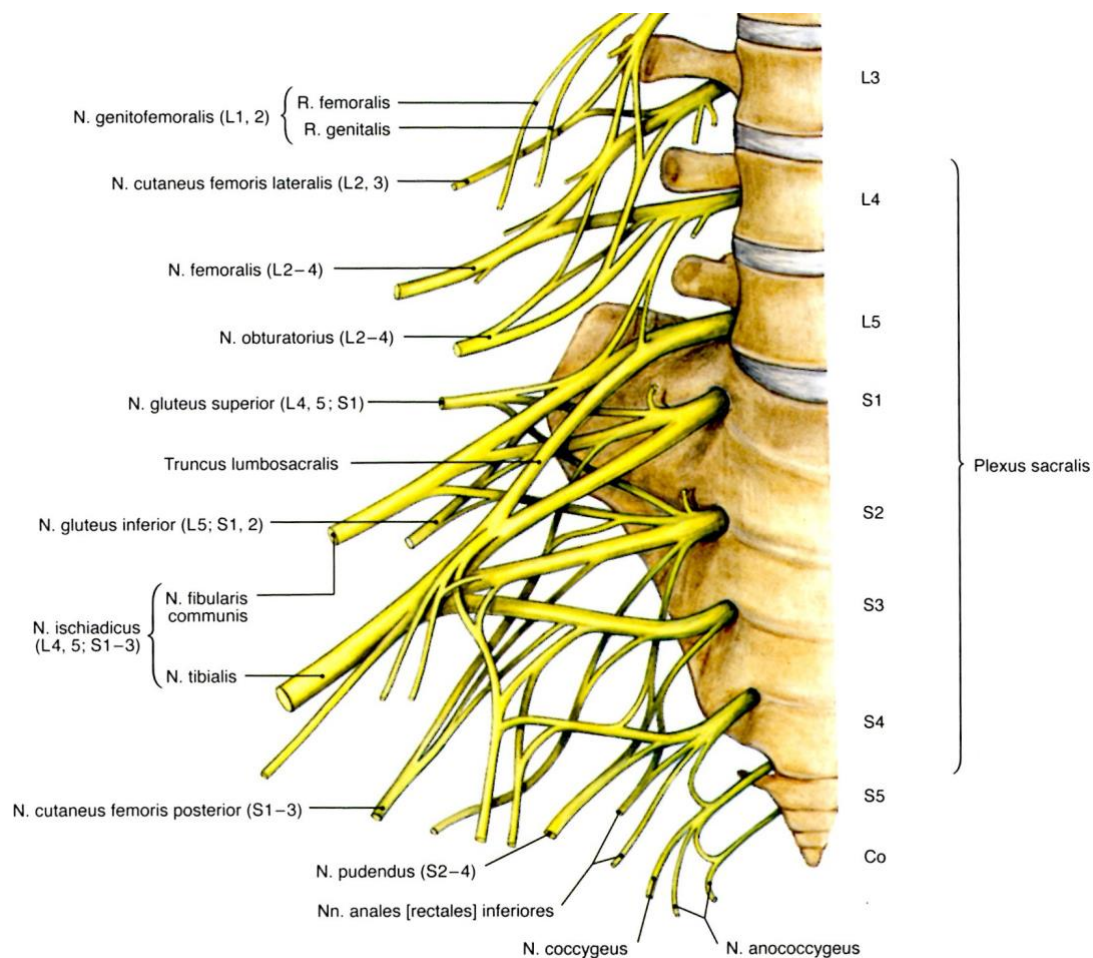
## 3 MITÄ HERMOJUURIKIPU ON

### 3.1 Määritelmä ja tausta

Kliinisestä näkökulmasta alaselkäoireet ovat jaettavissa kolmeen luokkaan. Näistä yksi ryhmä on vakavat tai spesifiset taudit, kuten ratsupaikkaoireyhtymä (cauda equina -syndrooma), kasvaimet, tulehdukset, murtumat ja selkärankareuma. Toinen kategoria on hermojuuren toimintahäiriöt, jotka tyypillisesti säteilevät polven alapuolelle. Kolmas kategoria on epäspesifiset selkävaivat, jotka eivät ole vakavia tauteja eivätkä hermojuurioireita ja joissa oireet ilmenevät pääasiassa selän alueella. (Malmivaara, Pohjolainen et al. 2018.) Epäspesifisen alaselkäkivun osuus selkäkipukohtauksista on noin 90 %. Vakava sairaus on alaselkäkivun syynä eri lähteistä riippuen 1–5 %:ssa tapauksista. (Pohjolainen, Karppinen et al. 2015.) Loput tapaukset ovat hermojuurikivun alle lukeutuvia.

Selkäkipu voidaan jakaa eri kategorioihin myös keston perusteella. Akuutiksi määritellään alle kuusi viikkoa kestävä kipu, pitkittynyt on kuudesta viikosta kolmeen kuukauteen kestävä kipu, ja kroonistuneesta kivusta puhutaan, kun kivun kesto on jatkunut yli kolme kuukautta. (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017.) Toisaalta kivun keston (akuutti, subakuutti, krooninen) merkitys on kyseenalaistettu jakoperuste. Kipua voi myös tarkastella jatkumona, jossa heikon paranemisen riski on merkittävämpi osatekijä kuin oireiden kesto. Tätä ajattelumallia tukevat oireiden uusiutumiset ja pahenemiset akuutteina kipukohtauksina pitkien aikavälien kuluessa. (NICE guideline [NG59] 2016, 23.)

Iskiasoireyhtymä lukeutuu hermojuuren toimintahäiriön alaisiin kiputyyppeihin. Alaselässä hermojuurikipu tuntuu usein iskiashermon hermottamalla alueella säteillen lannerangasta alaraajaan. Iskiasoireyhtymän alle nivoutuu joukko erilaisia kipua aiheuttavia mekanismeja, jotka voivat oirehtia keskenään eri tavoin. Syynä moninaisuuteen voi olla juurikin mahdollisten mekanismien laaja kirjo. Usein kivun säteilyä on dermatomien mukaisesti. Siihen voi liittyä sensorisia ja motorisia oireita tai puutoksia. (NICE guideline [NG59] 2016, 23.) Taustalla on hermojuuren ärsytys tai puristus, joka useimmiten johtuu diskusprolapsista nikamaväleissä L4–L5 tai L5–S1 tai spinaalistennoosista (Grönblad 2005a, 965). Diagnoosiin tuo lisähaastetta se, että välilevytyriä tavataan myös oireettomilla henkilöillä: jopa 22–40 %:lla väestöstä on hoitoa vaatimattomia välilevytyriä (Karppinen, Kouri et al. 2008, 2431).



Kuva 1. Iskiashermon lähtötasot. (Sobotta, Putz et al. 2008, 602.)

Yhteiskunnallisesti kyse on merkittävistä kustannuksista ja inhimillisesti yksilötasolla huomattavasta elämänlaadun heikkenemisestä. Terveys 2011 -tutkimuksen mukaan viimeisen kuukauden aikana yli 30-vuotiaista selkäkipua koki 41 % naisista ja 35 % miehistä. Naisilla selkäkipu yleistyy iän myötä, kun taas miesten kohdalla iän ja selkäkipun välistä yhteyttä ei näkynyt. Vuonna 2012 selkäkipun ja -sairauksien takia oli yli 2,1 miljoonaa sairauspäivärahopäivää, joiden kustannukset olivat 119,8 miljoonaa euroa. (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017.) Maailmanlaajuisesti vuonna 2015 toimintaa rajoittavan alaselkäkipun prevalenssi oli 7,3 %. Työkykyä heikentävästä alaselkäkipusta kärsi 540 miljoonaa ihmistä. Alaselkäkipu onkin globaalisti suurin toimintakykyä rajoittava tekijä. (Hartvigsen, Hancock et al. 2018, 2356.)

Suurin osa alaselkäkipun akuuteista oireista häviää tai paranee ensisijaisella konservatiivisella kivun hoidolla, mutta jopa noin joka kolmas potilas kokee jatkuvaa vähintään kohtuullista kipua vielä vuodenkin kuluttua oireiden alkamisesta. Hoitoketjussa haasteena on mahdollisen pitkittyvän ja kroonistuvan kivun tunnistaminen riskitekijöiden perusteella: mikä kehittyisi yksittäisestä kipukohtauksesta krooniseen elämänlaatua heikentävään tilaan, jonka hoitoon tarvitaan mittavia terveydenhuollon resursseja. (NICE guideline [NG59] 2016, 22.) Yhä useammin alaselkäkipu

käsitetään pitkäaikaisena sairautena, jonka kulku vaihtelee intensiteetiltään varioivina kipujaksoina (Hartvigsen, Hancock et al. 2018, 2362).

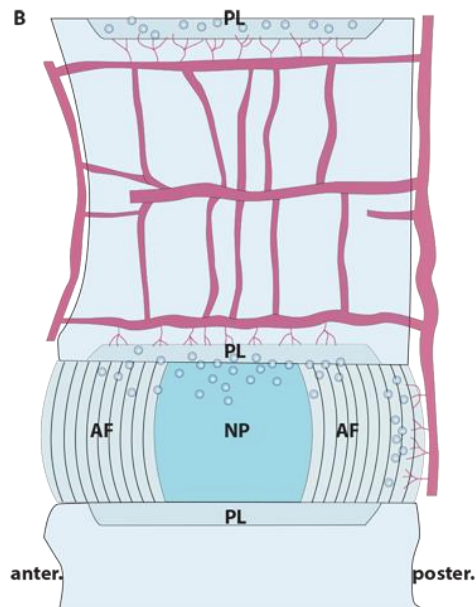
Toisaalta kroonisten kiputilojen kohdalla on haasteena erottaa tarkalleen kipua ylläpitävä tekijä (pain driver), anatominen, patologinen tai kipumekanismi. Hoito pureutuu harvassa tapauksessa juuri kivun syyhyn, mikä johtaa heikkoihin hoitotuloksiin ja edelleen resurssien suureen käyttöön sekä mahdollisesti pitkittyvään sairastavuuteen. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T51.) Alaselkäkipu kehittyy monen tekijän yhteisvaikutuksesta. Sen syntyyn vaikuttavat biofyysiset, psyykkiset ja sosiaaliset tekijät sekä perimä ja liitännäissairaudet. (Hartvigsen, Hancock et al. 2018, 2356.)

## 3.2 Anatomia ja kivun syyt

Alaraajaan säteilevä kipu johtuu yleisimmin välilevytyrystä tai spinaalisten oosista. Säteilevän kivun syynä on hermojuuren vaurioituminen. Hermojuuri voi vaurioitua monella tapaa. Pelkkä hermojuuren mekaaninen puristuminen on tämänhetkisen tulkinnan mukaan useimmiten riittämätön syy kipuun, sillä oireettomiakin välilevytyriä tavataan. Kuitenkin myös pelkkä hermojuuren puristus voi olla itsessään vaarallinen, jos se johtaa iskemiaan ja siitä aiheutuvaan toimintahäiriöön (Grönblad 2005a, 968). Lieväkin tilapäinen hermon puristus voi aiheuttaa puutumista verenkierron estyessä. Myös krooninen lihasjännitys tai mikä tahansa muu hermon ympäristön painetta nostava tekijä voi aiheuttaa hermoon verenkiertovajauksen ja iskemian. (Soinila 2014.) Hermojuuren kipuun liittyy molekyyylitason muutoksia, joiden seurauksena hermosolujen toiminta muuttuu. Mahdollisia kipumekanismeja on useita ja ne voivat muuttua ajan kuluessa, jolloin myöhemmin esiintyvä kipu ei välttämättä johdu samoista syistä kuin alkuperäinen kipu.

### 3.2.1 Välilevy

Välilevy rakentuu ulommasta syykehästä, anulus fibrosuksesta, sekä sisemmästä geelimäisestä aineesta, nucleus pulposuksesta. Välilevyn ylä- ja alapuolella ovat amorfisesta hyaliinirustosta muodostuneet päätelevyt, jotka yhdistävät sen ympäröiviin nikamiin (Adams, Bogduk et al. 2013, 82). Embryologisesti anulus fibrosus on peräisin selkäjanteen ympärille muodostuneesta mesenkymaalisesta kudoksesta (Adams, Bogduk et al. 2013, 88). Nucleus pulposus taas kehittyy selkäjanteen soluista nikamien luutumisprosessin yhteydessä (Adams, Bogduk et al. 2013, 89).



Kuva 2. Kaavakuva välilevystä. Säikeinen ja lamellaarinen anulus fibrosus (AF) ympäröi hyytelömäistä nucleus pulposusta (NP). Verisuonitus (kuvassa laskimot) päättyvät anulus fibrosuksen ulko-osiin. Välilevy saa ravinteita diffuusiolla anulus fibrosuksen ulkokerroksen läpi ja päätelevyjen (PL) kautta. (Pohjolainen, Karppinen et al. 2015.)

Anulus fibrosuksen ja nucleus pulposuksen solut ovat keskenään erilaisia ja toisenlaisia myös nivelruston kondrosyytteihin nähden: ne ekspressoivat eri geenejä. Nucleus pulposuksesta on vettä 70–85 %, sen kuivapainosta proteoglykaaneja on 50 % ja kollageeniä alle 20 %. Nucleus pulposuksen proteoglykaanit ovat nivelruston molekyyliä pienempiä ja aggregoituvat vähemmän. Anulus fibrosuksesta vettä on 50 %, ja sen kuivapainosta proteoglykaaneja on 10 % ja kollageeniä 70 %. Muutos nucleus pulposuksen molekyyliarakenteesta anulus fibrosuksen ulkokehiin tapahtuu asteittainen. Vallitseva kollageenityyppi anulus fibrosuksen uloimmissa osissa on tyyppi I – vetolujuutta kestävä molekyyli, jota löytyy myös ligamenteista. Anulus fibrosuksen sisimmissä osissa tätä kollageenityyppiä on erittäin vähän. Nucleus pulposuksessa taas vallitseva kollageenityyppi on nivelrustossakin tavallinen tyyppi II. Tämän kollageenityypin määrä vähenee anulus fibrosuksen sisemmissä osissa ja uloimmissa osissa sitä on enää tuskin ollenkaan. (Adams, Bogduk et al. 2013, 82.)

Anulus fibrosuksen uloimpien kehien kollageeni on järjestäytynyt vetolujuuden takaamiseksi lamellaarisesti syykehiin niin, että syiden suunta on ristikkäinen eri kerroksissa. Välilevykudoksessa on myös elastiinia noin 2 %, mahdollisesti vastustamassa nucleus pulposuksen radiaalista levenemistä, sekä muita kollageenityyppejä mm. muodostamassa verkostoja perisellulaarimatriksin kanssa. Välilevykudoksen rakenne voi myös jonkin verran muuttua siihen kohdistuvien voimien vuoksi. (Adams, Bogduk et al. 2013, 82.)

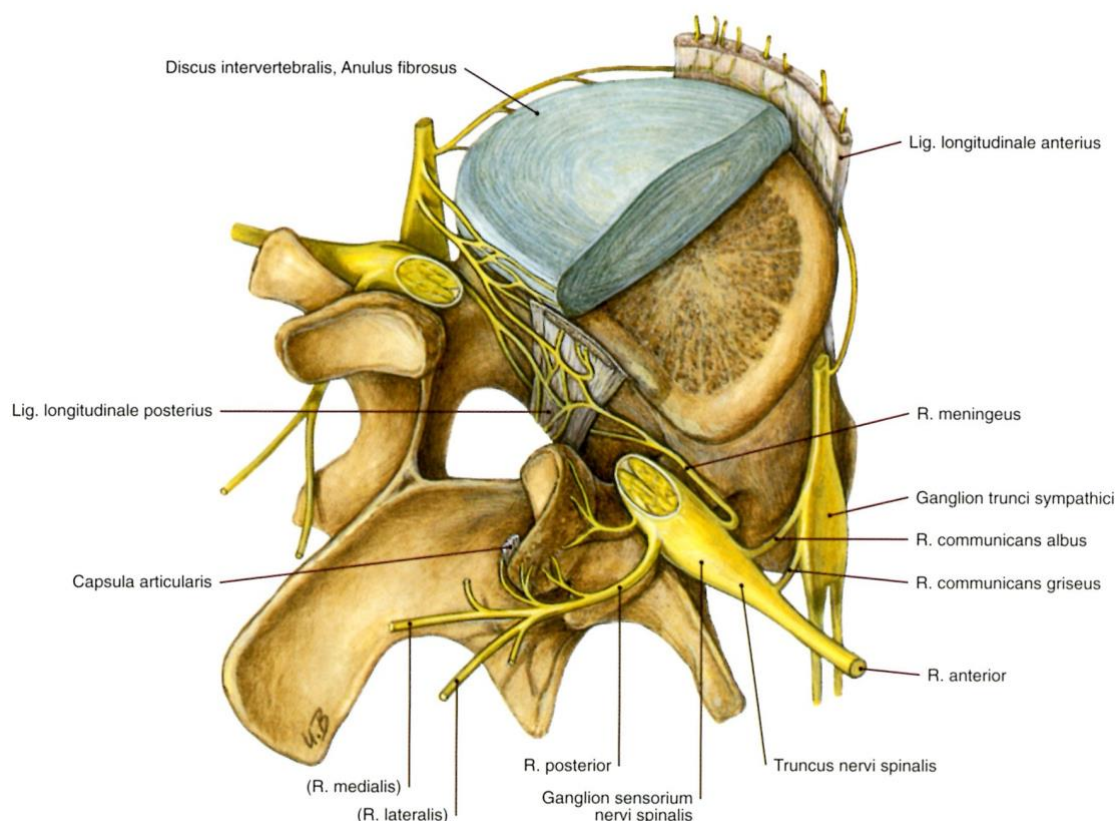
Välilevyn metabolia tapahtuu diffuusiolla päätelevyjen ja syykehän uloimpien kerrosten läpi (Adams, Bogduk et al. 2013, 82). Nucleus pulposuksen solut reagoivat mekaaniseen ympäristön muutokseen: sekä erittäin matala että erittäin korkea hydrostaattinen paine vähentää niissä proteoglykaanisynteesiä, kun taas normaali fysiologinen paine lisää proteoglykaanituottoa (Adams, Bogduk et al. 2013, 83). Anulus fibrosuksen uloimpien osien solut ovat fibroblastityyppisiä eivätkä reagoi hydrostaattisiin painemuutoksiin. Sen sijaan anulus fibrosuksen syyt venyvät liikkeessä ja liukuvat toistensa lomiin. (Adams, Bogduk et al. 2013, 84.)

### 3.2.1.1 Välilevyn suonitus ja hermotus

Lannerangan välilevyt saavat ravintopitoisen verensä suoraan vatsa-aortan takaosasta (L1–L4) ja keskimmäisestä ristiluuvaltimosta (a. sacralis mediana) (L5) haarautuvista parillisista lannevaltimoista (aa. lumbales). Saavutettuaan nikamaväliaukkojen (foramen intervertebrale) tason nämä valtimot haarautuvat. Mediaalisesti suuntautuneet selkärangan kanavan anterioriset haarat sukeltavat juuriaukkojen läpi ja jakautuvat nouseviksi ja laskeviksi haaroiksi, jotka muodostavat keskenään valtimokaaria nikamansolmujen (corpus vertebrae) takapuolella vuoraten nikamakorpusten posteriorisen osan välilevyineen tiheällä verisuoniverkostolla. Syykehän uloimman kerroksen ulkopuolella pienet valtimohaarat anastomoivat keskenään ja kuljettavat veren anulus fibrosuksen uloimpiin kerroksiin. Välilevyn sisimmät osat saavat ravinteensa diffuusiolla. Selkärangan kanavan posterioristen haarojen sekundaariset haarat vievät hapekkaan veren epiduraalirasvaan ja kovakalvon sisään hermojuuren ympäristöön. (Bogduk 2012, 133.) Laskimopuolella nousevat lannelaskimot (vv. lumbales ascendens) kulkevat lateraalisesti rangan ympärillä poikkihaarakkeiden tyvien (proc. transversus vertebrae, basis) edessä ja laskevat alaosissa yhteiseen lonkkalaskimoon (v. iliaca communis) ja ylhäällä rintakehän oikeaan pitkittäislaskimoon (v. azygos) tai rintakehän vasempaan pitkittäislaskimoon (v. hemiazygos). (Bogduk 2012, 134.)

Tämän hetken käsityksen mukaan hermopäätteitä löytyy terveessä anulus fibrosuksessa uloimmasta kolmanneksesta. Nucleus pulposukseen asti hermopäätteet eivät ylety. Hermopäätteitä on viidentyypisiä, yksinkertaisista monimutkaisempiin: silmukkamaisia, verkkoja, samansuuntaisia hermopäätteitä, kapseloituja ja vapaita. Näiden jakautuminen kudoksessa on epätasaista ja eniten hermopäätteitä on syykehien lateraalisissa osissa. Syykehän etu- ja takaosissa hermopäätteitä on vähiten. Anulus fibrosuksen uloimmissa laminoissa on myös Golgin pääte-elimä, Raffinin päätteitä ja Pacinin keräsiä muistuttavia päätteitä. (Bogduk 2012, 127.)

Syykehän hermotus tulee nikamien ja välilevyjen ympärillä olevista mikroskooppisista punoksista. Näistä anteriorinen pleksus lähtee sympaattisista hermorungoista (trunc. sympathicus) ja sen harmaiden yhdyshaarojen (rami communicantes) proksimaalisista päistä. Anteriorinen pleksus yhdistää sympaattiset hermorungot keskenään selkärangan etummaisesta pitkittäissiteen (lig. longitudinale anterius) ali. Posteriorinen pleksus lähtee selkäydinhermojen aivokalvohaaroista (r. meningeus nervi spinalis), yhdistyy muiden mikroskooppisten hermojen kanssa ja sukeltaa selkärangan takimmaisesta pitkittäissiteen (lig. longitudinale posterius) alle. Anteriorinen ja posteriorinen pleksus yhdistyvät lateraalisissa pleksuksissa, jotka muodostuvat harmaista yhdyshaaroista (rami communicantes) lähtevistä hermoista. Pleksuksista lähtevät haarat hermottamaan luukalvoja (periosteum), anulus fibrosuksen uloimpia kerroksia ja nikamansolmuja (corpus vertebrale). (Bogduk 2012, 127.) Somaattiset afferentit säikeet tältä alueelta käyttävät todennäköisesti autonomisen hermoston harmaita yhdyshaaroja palatakseen selkäydinhermon etuhaaraan ja sieltä selkäyttimeen. (Bogduk 2012, 128.)



Kuva 3. Nikaman ja välilevyn hermotus. (Sobotta, Putz et al. 2008, 300.)

Oireilevissa ja leikatuissa välilevyissä hermotus on voimakkaampaa ja ulottuu syvemmälle. Hermopäätteet kasvavat sisään verisuonten mukana anulus fibrosuksen halkeamista ilmeisesti uudissuonittumisen seurauksena. (Bogduk 2012, 130.) Sisään kasvavat hermot ovat molekyyliprofiilinsa perusteella sensorisia hermoja eikä niillä todennäköisesti ole vasomotorista ja –sensorista funktiota (Bogduk 2012, 128). Näille hermoille on ehdotettu myös proprioseptistä

funktiota suuren kapseloitujen päätteiden määrän perusteella, mutta nosiseptiivinenkin funktio on mahdollinen (Bogduk 2012, 129).

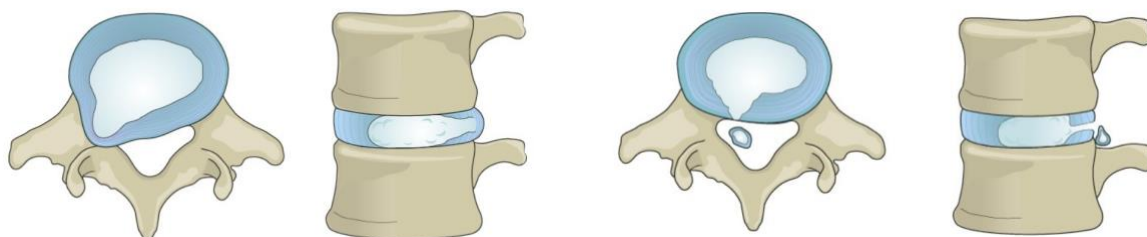
Oireisessa välilevyssä yksittäiset hermosäikeet voivat kasvaa nucleus pulposukseen asti. Hermojen sisäänkasvua ohjaavat Schwannin tukisolut: näitä on löydetty vain oireisissa rappeutuneissa välilevyissä. Vaurioituneissa välilevyissä hermoja syvemmälle ulottuvat verisuonet, mistä päätellään, että juuri verenkierron lisääntyminen ohjaa hermosäikeiden ja tukisolujen sisäänkasvua. Tämä on kivun syntymekanismin kannalta merkityksellistä. (Grönblad 2005b, 2291, 2293.)

### 3.2.1.2 Välilevyn biomekaniikka

Terveessä välilevyssä on korkea sisäinen paine nucleus pulposuksen täyttäessä koko sisuksen ja toimiessa joustotyynynä. Radiaaliset repeämät ja murtumat välilevyn uloimmissa kerroksissa, anulus fibrosuksessa ja päätelevyssä, nostavat nucleus pulposuksen käytössä olevaa tilavuutta ja laskevat näin välilevyn sisäistä painetta nucleus pulposuksen tunkeutuessa repeämiin. Tästä seuraa suurempi paineen kohdistuminen välilevyn ulompiin hermotettuihin kerroksiin. Välilevyn sisäiset repeämät ovat yleisiä juuri takaosassa, joka on ohuempi ja heikompi. Vaurioiden seurauksena takaosaan kohdistuva paine voi kasvaa jopa 160 %. Tämä prosessi on mahdollinen kipumekanismin taustalla. (Grönblad 2005b, 2291.)

### 3.2.1.3 Välilevyvauriot

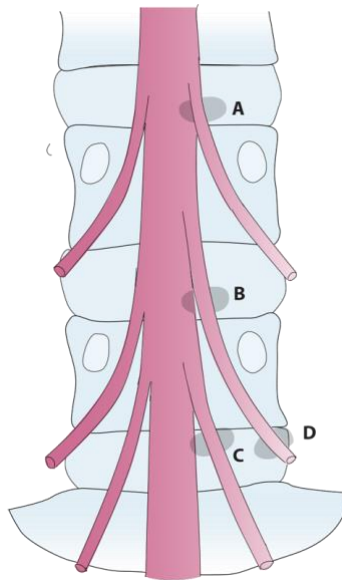
Välilevyvaurion asteita on useita. Lievin näistä on välilevyn pullotus, jossa syykehä ulottuu symmetrisesti tai epäsymmetrisesti alle 3 mm nikamasolmun spofyysireunan yli. Protruusiossa, välilevyn pullistumassa välilevytilan yli siirtynyttä välilevykudosta on korkeintaan 25 % välilevytilasta. Prolapsi, välilevytyrä, voi olla joko ekstruusio – ulostyöntymä, tai sekvesteri, jos ulostyöntynyt kudosa on menettänyt yhteytensä välilevyyn. (Pohjolainen, Karppinen et al. 2018.)



Protruusio

Sekvesteri

Kuva 4. Protruusio ja sekvesteri. (Pohjolainen, Karppinen et al. 2018.)



Kuva 5. Mahdollisia paikkoja prolapsille. A: L3–4-tason prolapsi ärsyttää hermojuurta L4. B: L4–5-tason prolapsi ärsyttää hermojuurta L5. C: L5–S1-tason prolapsi ärsyttää hermojuurta S1. D: ekstraforaminaalinen prolapsi L5–S1-tasolla ärsyttää L5-hermojuurta. (Pohjolainen, Karppinen et al. 2015.)

Välilevyn eri osat aiheuttavat erilaista kipua joutuessaan kosketukseen hermojuuren kanssa: nucleus pulposus aiheuttaa mekaanista hyperalgesiaa, anulus fibrosus taas enemmän yliherkkyyttä lämpöärsytykselle. Ero johtuu siitä, ettei anulus fibrosus ole nucleus pulposuksen tavoin leukotaktinen. (Grönbald 2005a, 967.) Selkäkipu voi olla peräisin useasta muustakin hermotetusta kudoksesta: fasettinivelet, lihakset, nivelsiteet. Kuitenkin erityisesti pitkittyneessä kivussa yhtenä merkittävimmistä syistä pidetään välilevy muutoksia. Tämänhetkisen käsityksen mukaan päätelevyvaurioiden rooli on välilevyperäisessä kivussa suurempi kuin repeämien, sillä päätelevy leesiot ovat runsaammin hermotettuja kuin välilevyn repeämät. (Pohjolainen 2018b.)

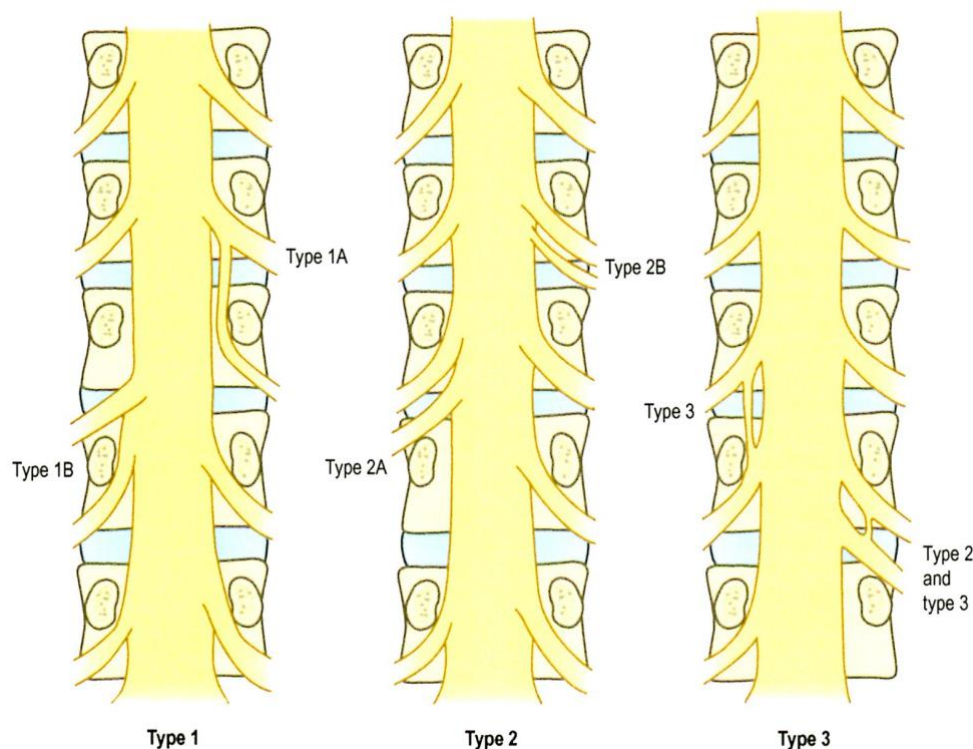
### 3.2.2 Hermojuuri

Selkäytimen ja juuriaukon välissä on dorsaalinen ja ventraalinen hermojuuri. Ennen liittymistä selkäyttimeen kukin juuri jakautuu 0,5–1 mm halkaisijaltaan oleviksi juurifilamenteiksi, joita on kahdesta kahteentoista joka hermolle. Näistä dorsaaliset filamentit liittyvät selkäyttimeen dorsolateraalisen uurteen kohdalla ja ventraaliset ventrolateraaliseen alueelle. (Bogduk 2012, 117, 118.) Spinaaligangliot ovat juuri tai osittain nikamavälialueiden ulkopuolella. Näin hermojuuret ovat omien juuriaukkojensa pituisia. (Bogduk 2012, 117.) Itse spinaalihermo voi olla erittäinkin lyhyt ja jakautua pian dorsaalisen ja ventraalisen hermojuuren kohdattua jälleen dorsaaliseen ja ventraaliseen spinaalihermoon. Sympaattiset hermorungot kommunikoivat ventraalisten spinaalihermohaarojen kanssa. (Bogduk 2012, 117.) Hermojuuret nimetään ja numeroidaan yläpuolisen nikaman mukaisesti.



Takajuuressa kulkevat sensoriset hermot periferiasta selkäyttimeen, ventraalisessa juuressa taas motoriset, mutta myös jotkin sensoriset hermot ovat mahdollisia (Bogduk 2012, 117). L1 & L2 ventraaliset hermojuuret kuljettavat myös preganglionaarisia sympaattisia efferenttejä hermoja (Bogduk 2012, 118).

Nikamaväliaukko on hermojuurelle mahdollinen ahdas paikka. L5-hermo vie juuriaukostaan 25–30 % tilaa, kun ylempien tasojen hermot vievät vain 7–22 % juuriaukkojensa tilasta. L5-hermolla on siten ahtain kanava, ja samalla se on paksuin hermo. Tästä syntyvät stenoosin kehittymiselle edulliset olosuhteet. (Bogduk 2012, 121.) Hermojen koko voi vaihdella myös anastomoosien vuoksi: hermojen kulussa on yksilöllisiä variaatioita, sillä hermo voi jakautua tai hypätä tavallisesta poikkeavaan kanavaan. Tästä johtuen joillakin potilailla tietty hermo voi olla tavallista paksumpi ja kulkea näin ahtaammassa kanavassa. Huomioitavaa on myös, että kliinisten testien tulokset voivat viitata muuhun hermojuureen, kuin missä oletettu vaurio on. (Bogduk 2012, 121.) Anastomoosien esiintyvyys on noin 8,5 % ja suurimmat niistä on melko helppo tunnistaa kliinisissä testeissä (Bogduk 2012, 122).



Kuva 6. Lannerangan hermojuurten ekstraduraaliset anomaliat. (Bogduk 2012, 121.)

Hermostuurtien ympärillä on kovakalvo (dura mater). Yhteinen kovakalvo peittää kaikkia hermostuurtia. Jokaisella juurella on oma pehmytkalvonsa (pia mater), joka ulottuu selkäytimen ympärille. Perifeerisesti kalvot jatkuvat spinaalihermojen alkuun asti, minkä jälkeen kovakalvo muuttuu hermostuupiksi (epineurium). Hermostuuret kylpevät aivoselkäydinnesteessä, joka on lukinkalvo-ontelossa kovakalvon ja pehmytkalvon välillä. Aivoselkäydinnesteellä on kliinistä merkitystä

esimerkiksi tulehdusvälittäjäaineiden leviämiseksi. (Bogduk 2012, 118.) Lisäksi epiduraalitulassa keskittyneenä hermojuurten ympärille on epiduraalirasvaa, jolla on myös leukotaktista merkitystä (Bogduk 2012, 120).

Lannerangassa hermojuuri saa verisuonituksensa proksimaalisesti selkäydinkartiosta (conus medullaris) ja distaalisesti nikamavälialueiden kohdalla lannevaltimoiden (aa. lumbales) hermojuurihaaroista. Takimmaisesta selkäydinvaltimosta (a. spinalis posterior) lähtevät pienet haarat suonittavat dorsaalisia juurifilamenteja. Hermojuuria suonittavat takimmainen ja etummainen hermojuurivaltimo (aa. radicales anterior et posterior), jotka kommunikoivat keskenään kierteisten yhdyshaarojen välityksellä. Laskimopuoli jaetaan proksimaaliseen kohti selkäydintä laskevaan osaan ja distaaliseen kohti juuriaukkoja ja siitä edelleen kohti nousevia lannelaskimoita (vv. lumbales ascendens) laskevaan osaan. (Bogduk 2012, 138.)

Sympaattiset hermot ja ventraaliset haarat muodostavat selkäydinhermojen aivokalvohaaroja (r. meningeus nervi spinalis), jotka kulkevat myös kovakalvon sisällä ja jakautuvat siellä nouseviksi ja laskeviksi haaroiksi (Bogduk 2012, 126).

Lateraaliosissa stenoosissa hermojuurikivun syynä on nikamavälialueen, juurikanavan, ahtauma. Myös selkärangan kanavan ahtauma on mahdollinen, tällöin koko selkäydin jää puristuksiin. (Valat, Genevay et al. 2010, 243.) Spinaalisten osien on katsottu kummallekin tilanteelle. Spinaalisten osien oireet syntyvät hermokudoksen puristuksesta, puristuksen aiheuttamasta hermokudoksen heikentyneestä verenkierrasta tai näistä yhdessä. Pienellä osalla potilaista on rakenteellinen stenoosi, jossa lannerangan keskeinen kanava on jäänyt normaalia kapeammaksi. Stenoosin sensorisia oireita ovat puutumisen, pistely ja tunnon heikentyminen. Motorisia oireita ovat voimattomuus, väsyminen ja heikkous. Oireet tuntuvat toisessa tai molemmissa alaraajoissa. Ne pahenevat rangan ekstensiossa, mutta istuminen ja etukumara asento helpottavat oireita. Tavallisin oire on ns. spinaalinen katkokävely. Juurikanavat voivat ahtautua myös spondylolyttisen tai degeneratiivisen nikamasiirtymän vuoksi siirtymävälissä. (Pohjolainen, Karppinen et al. 2015.)

### 3.3 Alaselkävaurion altistavat tekijät

Yleisesti alaselkävaurion riskitekijöistä ei ole vahvaa näyttöä. Alaselkävaurion Käypä hoito -suositus luettelee näihin kuuluvan fyysisesti selkää kuormittavan työn, etenkin toistuvan nostamisen, hankalien työasentojen ja tärinän. Toisaalta työergonomiaan panostamisella ei ole luotettavaa

selkäkipua ehkäisevää näyttöä. Myöskään istumatyöllä ei ole suoraa osoitettua yhteyttä alaselkäkipuun, vaikka se lisääkin selän lihasten kuormitusta. Lihavuus on mainittu lannerangan välilevytyrän ja vaikeiden kipuoireyhtymien riskitekijänä ja tupakointi selkäkipujen sekä iskiasoireyhtymän esiintyvyyttä lisäävänä tekijänä. Nikotiinilla on todettu olevan haitallista vaikutusta nikamakorpuksissa sijaitseviin verisuonipunoksiin. (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017, Pohjolainen 2018a.)

Perinnöllisillä tekijöillä on merkittävä osuus selkä kivun ilmaantumiseen. Kyse ei ole niinkään yksittäisten geenien vaikutuksesta, vaan myös epigeneettisillä mekanismeilla ja geenien aktiivisuudella on merkitystä. Lisäksi ympäristötekijät ja käyttäytyminen vaikuttavat selkä kivun ilmaantumiseen. (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017.) Perinnöllisillä tekijöillä on osuutensa myös mikrotason mekanismien muotoutumisessa.

Vaikka psykososiaalisten tekijöiden merkitys selkä kivun ilmaantumisessa on ristiriitaista, ne ilmeisesti vaikuttavat kivun kokemiseen ja työkyvyttömyyden kehittymisen riskiin (Pohjolainen 2018a). Krooniselle ja invalidisoivalle kivulle altistavia tekijöitä sen sijaan tunnetaan useita. Näitä ovat fyysiset tekijät, kuten vanhempi ikä, naissukupuoli, jalkakipu, psykologiset tekijät, kuten ikävät uskomukset ja käytösmallit, passiivinen suhtautuminen hoitoon, masentuneisuus ja ahdistuneisuus, sekä sosiaaliset tekijät, kuten huono työilmapiiri, tyytymättömyys työhön ja työssä sekä heikko sosiaalinen tuki. (NICE guideline [NG59] 2016, 64.) Edellä luetelluilla osatekijöillä voi olla potilaan paranemista pitkittäviä tai estäviä vaikutuksia.

Yleisellä tasolla selkä kivun riskin ehkäisy kulkee käsi kädessä terveyden laaja-alaisen edistämisen kanssa: terveelliset elämäntavat näyttävät suojaavaan jonkin verran myös selkäsairauksilta. Fyysisellä harjoittelulla voidaan ehkäistä selkävaivoja ja terapeuttisella harjoittelulla vähentää kipuepisodien uusiutumista. Selkäsairauksien ehkäisyssä olisikin syytä kiinnittää huomiota ihmisten elintapoihin jo lapsuudesta ja nuoruudesta alkaen. (Pohjolainen 2018a, Pohjolainen, Karppinen et al. 2015.) Aikuisväestössä vahvinkin selkä kivun sekundaaripreventiota käsittelevä näyttö on keskitasoista. Sen mukaan fyysinen harjoittelu yksinään tai yhdistettynä ohjaukseen on tehokkainta. (Foster, Anema et al. 2018, 2368).

## 4 HERMOJUURIKIVUN PATOFYSIOLOGISET MEKANISMIT

### 4.1 Nikamavälilevyn ytimen aiheuttama inflammaatio ja immuunireaktio

Nucleus pulposuksella on vaikutusta sekä hermojuureen että takajuuren ganglioon. Erityisesti vaikutus välittyy inflammatoristen tekijöiden kautta niiden levitessä ympäristöön. Mekaaninen kompressio terveessä hermossa aiheuttaa dysestesiaa tai motorista puutosta, muttei radikulaarista kipua. Tutkimusten mukaan hermojuuren mekaaninen stimulaatio aiheuttaa epämukavuutta ja vasta hermojuuren stimulaatio kosketuksessa herniaatioon aiheuttaa säteilevää kipua. Eläinkokeiden perusteella tiedetään, että nucleus pulposuksen joutuessa epiduraalitilaan, hermon johtumisnopeus muuttuu ilman mekaanista hermojuuren kompressiotakin. Nucleus pulposus itsessään voi siis indusoida radikulaarista dysfunktioita. (Goupille, Mulleman et al. 2007, 3887.) Nucleus pulposuksen materiaali epiduraalitulassa kauempanakin hermojuuresta voi indusoida hermosyiden degeneraatiota ilman kompressiota (Vardeh, Mannion et al. 2016, T55). Välilevymassasta vapautuvat molekyylit provosoivat toiminnallisia ja rakenteellisia poikkeavuuksia hermojuuressa. Epäillään, että kivun ilmaantumiseen tarvitaan myös mekaaninen samanaikainen tai aiemmin läsnä ollut tekijä. (Goupille, Mulleman et al. 2007, 3888.)

Mekaanisen kompression ja siihen liittyvän inflammatorisen ilmiön välillä on toistaiseksi monimutkaiseksi määritelty vuorovaikutus. Keskeisiä siinä ovat kemialliset tekijät, jotka vapautuvat vaurioituneesta välilevystä. Päätelmä perustuu siihen, että mekaanisen kompression poisto ei vähennä oireita välittömästi, eikä mekaanisen kompression aste korreloi selvästi kliinisten oireiden kanssa. Toisaalta tulehduksen hoidon kattavat konservatiiviset menetelmät voivat olla toimivia, vaikka radiologinen kompressio jäisikin. Hermojuuren neuropaattisessa kivussa on löydetty inflammatorisia markkereita: mm. välilevyn rappeumataudista johtuvassa radikulopatiassa potilaiden TNF- $\alpha$ :n (tuumorinekroositekijä- $\alpha$ ) määrä on kohonnut periradikulaarisessa epiduraalirasvassa. Krooninen inflammaatio voi olla merkittävä komponentti kroonisen radikuloivan alaselkävivun kehittymisessä. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T55.)

Nucleus pulposuksessa ei aikuisella ole verisuonitusta. Normaalisti se on myös eristettynä anulus fibrosuksen sisälle elimistön immuunivasteen ulottumattomiin. Joutuessaan immunogeeniseen ympäristöön nucleus pulposus voi aikaansaada autoimmuunisen vasteen ja tätä seuraavan inflammaation. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T54.) Nucleus pulposus on leukotaktinen ja

prolapsimassasta itsestään on löydetty makrofageja (Grönblad 2005a, 966). Ero anulus fibrosukseen johtuu näiden kahden eriävistä embryologisista lähtökohdista.

Nucleus pulposus tuottaa useita proinflammatorisia tekijöitä, jotka aikaansaavat hermossa elektrofysiologisia muutoksia. Välilevykudos tuottaa spontaanisti monosyyttien kemotaktista proteiini 1:tä (MCP-1) ja angiogeenistä interleukiini 8:aa (IL-8). Kemokiinituotanto on sitä voimakkaampaa mitä enemmän anulus fibrosus repeää ja mitä enemmän nucleus pulposus työntyy ulos nikamavälitilasta. Prolapsimassan päästessä hermojuurikanavaan ja yhteyden emodiskukseen katketessa makrofageja esiintyy enemmän. (Grönblad 2005a 966). In vitro -tutkimusten perusteella välilevyt erittävät muitakin sytokiineja, kuten eotaksiinia, IP-10:tä (interferon-inducible protein-10), RANTESia (regulated on activation, normal T expressed and secreted) ja interleukiini 6:ta (IL-6). Nämä toimivat kemokiineina valkosoluille sekä houkuttelevat niitä tulehduspaikalle ja aktivoivat niitä. (Grönblad 2005b, 2294.) Lisäksi välilevykudoksesta on löydetty tulehdusvälittäjäaineita kuten fosfolipaasi A2:ta, prostaglandiini E2:ta (PGE2), interleukiini 1:tä (IL-1), tuumorinekroositekijä alfaa (TNF- $\alpha$ ) ja typpioksidia (NO) (Goupille, Mulleman et al. 2007, 3887). TNF- $\alpha$  aktivoi valkosoluja, endoteelisolujen pinnan adheesiomolekyylejä ja kemokiinien erittymistä soluista. (Karppinen, Kouri et al. 2008, 2429.) Inflammaation myötä hermopäätteisiin kohdistuva paine kohoaa ja indusoi välilevysoluissa metalloproteinaasien tuotantoa (Grönblad 2005b, 2291). Välilevyn kondrosyyteistä erittyy metalloproteinaasi 3:a (MMP-3), joka on kemoattraktantti makrofageille. Tämän seurauksena aktiiviset makrofagit infiltroivat välilevykudoksen. Makrofagit erittävät metalloproteinaasi 7:ää (MMP-7), joka on oleellinen TNF- $\alpha$ :n vapautumiselle makrofageista. Välilevyn kondrosyyttien ja paikalle saapuneiden makrofagien välinen vuorovaikutus on keskeinen prolapsimassan hajoamiselle nikamavälitilan ulkopuolella. (Haro 2014, 517.)

Tulehdusreaktion seurauksena hermojuureen syntyy turvotusta, mikä ahtauttaa hermojuurikanavaa ja voi osaltaan vaikuttaa hermojuurikivun syntyyn (Karppinen 2007). Yleisesti nucleus pulposuksen tiedetään vaurioittavan aksoneita ja myeliinituppea, lisäävän vaskulaarista permeabiliteettia ja intravaskulaarista koagulaatiota sekä vähentävän intraneuraalista verenvirtausta (Goupille, Mulleman et al. 2007, 3889). Leikatuista välilevynäytteistä on löydetty angiogeneesiä indusovia tekijöitä, kuten interleukiini 8:aa ja endoteelikasvutekijää (VEGF), sekä emäksistä fibroblastikasvutekijää (FGF). (Grönblad 2005b, 2294). Prolapsimassaan muodostuu uudisverisuonia (Grönblad 2005a 966) ja näiden mukana paikalle pääsevät tulehdussolut, makrofagit, syöttösolut (Grönblad 2005b, 2294). TNF- $\alpha$  saa endoteelisoluissa aikaan anastomoosiverkostojen muodostumiseen tarvittavan signaalintiketjun ja samalla se vapauttaa VEGF:ää välilevykudoksen solusta (Haro 2014, 517). TNF- $\alpha$ :n päästessä epiduraaltilasta hermojuuren ja takajuuriganglion sisäisiin verisuoniin endoteelisolujen

adheesiomolekyylit ICAM (intracellular adhesion molecule) & VCAM (vascular cell adhesion molecule) aktivoituvat. Tämän seurauksena tulehdussolut tarttuvat verisuonten seinämiin ja pääsevät tunkeutumaan hermojuureen TNF- $\alpha$ :n lisätessä verisuonten läpäisevyyttä. (Grönblad 2005a 967.)

Nosiseptorivaikutusten lisäksi perifeerinen inflammaatio aiheuttaa muutoksia keskushermostossa. Hermovaurion yhteydessä TNF- $\alpha$ :n ja sen reseptorien kulkeutuessa retrogradisesti selkäytimen takasarveen ilmenee myös jonkinasteista keskushermoston aktivoitumista. Tämän seurauksena gliasolut, astrosyytit ja mikroglia-solut, aktivoituvat. (Karppinen, Kouri et al. 2008, 2429.) Lisääntynyt syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2) määrä selkäytimen neuroneissa perifeerisen inflammaation jälkeen on vaste systeemisesti toimiville sytokiineille. Tämä on keskeinen prosessi mekaanisen hyperalgesian kehittymiselle tulehtuneella anatomisella alueella. Paikallinen COX-2 ekspressio inflammaatioalueella taas aikaansaa yliherkkyyttä lämpöärsykkeille. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T55.)

Tulehdussolut erittävät sytokiineja ja metalloproteinaaseja. Myös vetyionien määrä kasvaa tulehdusalueella. Tulehdusreaktion välittäjäaineet ärsyttävät sisään kasvavia hermopäätteitä yhdessä protonien kanssa. Hermopäätteet vahvistavat tulehdusreaktiota erittämällä neurogeenista tulehdusta laukaisevia neuropeptidejä, substanssi P:tä ja CGRP:tä (calcitonin gene-related peptide). (Grönblad 2005b, 2294.) Proinflammatoriset sytokiinit (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) kykenevät aktivoimaan nosiseptoreita suoraan, samalla tavalla kuin kudosaivaurio inflammatorisissa sairauksissa (Vardeh, Mannion et al. 2016, T55). Nosiseptiiviset syyt voivat myös kasvaa sisään anulus fibrosuksen uloimmista osista kohti sisempiä, jopa nucleus pulposukseen asti. Tämä on todettu rappeutuneiden välilevyjen kohdalla ja yhdistetty suurentuneeseen alaselkäkipuun. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T54.)

Taulukko 1. Yhteenveto tulehdukseen osallistuvista tekijöistä välilevytyrän ympäristössä.

| Ryhmä                         | Molekyyli     | Vaikutukset  | Tuottaja  |
|-------------------------------|---------------|--|---|
| Kemokiinit                    | MCP-1         | Monosyyttien, T-solujen ja basofiilien kemotaksis, makrofagien aktivaatio  | Välilevykudos, tulehdussolut  |
|                               | RANTES        | Monosyyttien, Th1-solujen ja basofiilien kemotaksis  | Välilevykudos, tulehdussolut  |
|                               | Eotaksiini    | Th2-solujen, eosinofiilien ja basofiilien kemotaksis   | Välilevykudos, tulehdussolut  |
|                               | IL-8          | Neutrofiilien kemotaksis ja aktivaatio, monosyyttien ja lymfosyyttien migraatio, angiogeneesi  | Makrofagit monosyytit neutrofiilit fibroblastit                     |
|                               | IP-10         | Th1- ja NK-solujen kemotaksis  | Välilevykudos, tulehdussolut  |
|                               | MMP           | Makrofagien kemotaksis, kondrosyyttien ja makrofagien keskinäinen viestintä  | Välilevykudos hermopäätteet   |
| Proinflammatoriset sytokiinit | IL-1          | Leukosyyttien, epiteeli- ja endoteelisolujen aktivaatio, immunoregulaatio, tulehduksen välittäjäaineiden synteessin lisäys, tulehduksen yleisoireet  | Makrofagit monosyytit dendriittisolut endoteelisolut fibroblastit   |
|                               | IL-6          | B- ja T-solujen aktivaatio, lymfosyyttien erilaistuminen ja jakautuminen, B-solujen vasta-ainetuotto, kuume  | Makrofagit monosyytit T-solut endoteelisolut fibroblastit           |
|                               | TNF- $\alpha$ | Tulehdussolujen kemotaksis ja aktivaatio, immunoregulaatio, sytokiinien synteessin lisäys, tulehduksen yleisoireet, adheesiomolekyylien synteesi ja aktivaatio, kasvutekijöiden aktivaatio, tulehdusvälittäjäaineiden ja neuropeptidien synteesi ja vapautuminen | Makrofagit monosyytit lymfosyytit NK-solut fibroblastit syöttösolut |
| Kasvutekijät                  | FGF           | Solujen erilaistuminen ja kasvu  | Välilevykudos   |
|                               | VEGF          | Verisuonten ja imusuonten kasvutekijöitä, angiogeneesi   | Välilevykudos   |
| Neuropeptidit                 | Substanssi P  | Neurogeenisen tulehduksen laukaisu   | Hermopäätteet   |
|                               | CGRP          | Neurogeenisen tulehduksen laukaisu   | Hermopäätteet   |
| Muut tulehdusvälittäjäaineet  | PLA2          | Tulehduksen välittäminen   | Välilevykudos, muut solutyypit                                      |
|                               | PGE2          | Tulehduksen välittäminen   | Välilevykudos, muut solutyypit                                      |
|                               | COX-2         | PGE2-tuoton lisääminen   | Välilevykudos, muut solutyypit                                      |
|                               | NO            | Tulehduksen välittäminen   | Välilevykudos, muut solutyypit                                      |

(Goupille, Mulleman et al. 2007, 3887–3889; Grönblad 2005a, 966–967; Grönblad 2005b, 2291, 2294; Haro 2014, 517; Hämäläinen, Moilanen 2018a; Hämäläinen, Moilanen 2018b; Karppinen, Kouri et al. 2008, 2429; Meri, Julkunen 2011; Vardeh, Mannion et al. 2016, T55.)

## 4.2 Kivun mekanismit

Henkilökohtaiseen kivun fenotyyppiin vaikuttavat synaptisen kontaktin muuttuminen nosiseptoreiden ja selkäytimen takasarven neuroneiden välillä, nosiseptiivisten signaalien myöhempi modulaatio keskushermostossa, paikalliset interneuronit, laskevat radat aivoista ja aivorungosta sekä kognitiiviset komponentit (Vardeh, Mannion et al. 2016, T54).

Neuropaattisen kivun mekanismeja ovat nosiseptoreiden herkistyminen, epätavallinen ektooppinen herkkyys vaurioituneissa hermoissa, pronosiseptiiviset muutokset selkäytimen takasarvessa, nosiseption disinhibitio selkäytimen inhibitorisessa verkostossa, kivun sympaattinen ylläpito sekä keskushermoston reorganisoituminen. Nämä ovat kaavamaisia mallinnoksia ilmiöistä, ja todellisuudessa niiden ilmenemisessä on päällekkäisyyksiä. Eri mekanismit eivät poissulje toisiaan vaan esiintyvät yhdessä. (Nickel, Seifert et al. 2012, 82.)

### 4.2.1 Perifeeriset mekanismit

Korkean kynnyksen nosiseptorit aktivoituvat vasta, kun niiden aktivoitumiskynnys laskee muiden reseptorien välityksellä. Nosiseptoreita aktivoi ja moduloi herkistäen joukko endogeenisiä peptidejä. Kudosvaurio ja inflammaatio johtavat paikalliseen vaurioituneiden solujen intrasellulaarisen sisällön sekä inflammatoristen signaalintimolekyylien vapautumiseen immuunisoluista. Kemialliset välittäjäaineet vaikuttavat nosiseptoreihin pääasiassa kahta kautta: ne voivat herkistää soluja muille ärsykkeille – kuten esimerkiksi prostaglandiinit tekevät – tai ne voivat aktivoida nosiseptoreita suoraan – kuten esimerkiksi bradykiniini tekee. Tavallisesti tulehduksen yhteydessä nosiseptorin ympäristössä on läsnä joukko yhdisteitä, jotka yhdessä sekä herkistävät hermosolua että aktivoivat sitä. Näin syntyy nosiseptorin aktivaatiota ylläpitävä kierre. Nosiseptorin ärsytyskynnyksen laskiessa puhutaan primaarisesta hyperalgesiasta. Toisaalta nosiseptorit toimivat yhdessä muiden hermovaurion tapahtumien kanssa. Verenvirtaus ja tulehdusalueella lisääntyy. Nosiseptoreiden ja tulehdussolujen välillä on jatkuvaa vuoropuhelua. (Kalso, Kontinen 2018b; Nickel, Seifert et al. 2012, 82.) Tulehtunut kudos on myös hapanta ja periferiassa happamuus lisää nosiseptoreiden sensitisaatiota (Kalso, Kontinen 2018b).

Sensitisaatiossa solun sisäinen signaali muuttuu. Solun sisällä eri kanavien vaikutukset yhdistyvät. Toisiohjeiden kuten syklisten adenosinimonofosfaatin (cAMP), proteiinikinaasien (mm. PkA, PkB, MAPK), fosfokinaasien (PKC, PKA), fosfolipaasien (PLA2, PLC) ja typpioksidin signaalintireitit muuttuvat reseptoriaktivaation seurauksena. Ketjut johtavat solun metabolian ja transkription



muutoksiin, minkä seurauksena solun toiminta ja rakenne muuttuvat. Muutoksia tapahtuu membraanin ionikanavien ekspressiossa, jakautumisessa ja fosforylaatiossa. Nosiseptiossa alkuperäinen signaali voimistuu jänniteriippuvaisten ionikanavien toimesta ja solun aktivoitumiskynnys laskee. Edellisten muutosten seurauksena nosiseptorin herkkyys lisääntyy ja muutokset aiheuttavat primaaria hyperalgesiaa ja allodyniaa. (Kalso, Kontinen 2018b; Nickel, Seifert et al. 2012, 83; Vardeh, Mannion et al. 2016, T54, T57.)

Nosiseptoreiden sensitisatiota välittää mm. epäspesifisten kationikanavien TRP-perhe (transient receptor potential), josta esimerkkinä TRP vanilloid 1 -kanava (TRPV1). Muun muassa lämpö, kapsaisiini ja protonit aktivoivat näitä kanavia. Hapan stimulus aktivoi lisäksi ASIC-kanavia (acid sensing ion channels). Normaalitylanteessa vanilloidireseptoreita ei esiinny kaikissa afferenteissa neuroneissa, mutta tulehdusreaktiossa niiden synteesi ja kuljetus aksonipäätteisiin lisääntyy lähes kaikissa myeliinitupettomissa primaareissa afferenteissa hermosoluissa. (Kalso, Kontinen 2018b.) Myös neuropaattisessa kivussa nosiseptoreiden TRPV1-kanavien ekspressio kasvaa (Nickel, Seifert et al. 2012, 83). Hermokasvutekijä NGF voimistaa vanilloidireseptorien kautta välittyviä vasteita (Kalso, Kontinen 2018b).

Jänniteriippuvaisten kalsiumkanavien ekspressio kasvaa hermovaurion seurauksena. Kalsiumkanavien aktivoituminen johtaa substanssi P:n ja glutamaatin vapautumiseen. Erityisesti kalsiumkanavien  $\alpha 2\delta$ -alaysikön ekspressiotaso takajuuren gangliossa korreloi allodynian kehittymisen kanssa. Neuropaattisen kivun hallintaan käytettävät gabapentiini ja pregabaliini inhiboivat edellä mainittua alaysikköä. (Nickel, Seifert et al. 2012, 84.)

Sensorisissa hermoissa on kahdentyypisiä jänniteriippuvaista natriumkanavia: nopeasti toimivia tetrodotoksiinisensitiivisiä (TTX-S) ja hitaasti toimivat tetrodotoksiiniresistenttejä (TTX-R). Jälkimmäisiä esiintyy vain nosiseptoreissa ja niiden ajatellaan liittyvän patologiisiin kiputiloihin. Hermovaurion jälkeen kummankin kategorian natriumkanavien päätyypin konsentraatio nousee leesiokohdassa ja aksonissa. Trisyklisen masennuslääkkeiden teho neuropaattisen kivun hoidossa perustuu juuri natriumkanavien inhibointiin. (Nickel, Seifert et al. 2012, 84.)

Monesti hermovaurion alkuvaiheessa perineuraalinen inflammaatio aiheuttaa hermosolun herkistymistä sytokiineille (TNF- $\alpha$ , prostaglandiinit, bradykiniini). Tätä kautta neuropaattinen kipu voi kehittyä myös osittaisen hermovaurion seurauksena. (Kalso, Kontinen 2018c.) Vaurioituneiden syiden lisäksi poikkeavaa ektooppista aktiivisuutta voi esiintyä myös vaurioitumattomissa naapurisäikeissä sekä takajuuren ganglion neuroneissa (Vardeh, Mannion et al. 2016, T57).

Nosiseptoreita voivat aktivoida suoraan myös bakteerit. Kroonisen hermojuurikivun vuoksi leikattujen potilaiden välilevynäytteistä on löydetty patogeenejä. Toisinaan inflammaation taustalla voikin siis olla infektio. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T55.)

Taulukko 2. Nosiseptoreita aktivoivat ja herkistävät endogeeniset yhdisteet hermojuuren inflammaation yhteydessä.

| Yhdiste  | Mistä vapautuu                                     | Yhdisteen tehtävä   |
|--|--|---|
| Bradykiniini   | Soluista kudostuhon yhteydessä                     | Mitogeeninen, aktivoi sensorisia neuroneja, stimuloi sekreetiota, supistaa sileitä lihaksia, stimuloi endoteelisoluja, vapauttaa arakidonihappoa solukalvoista.   |
| Prostaglandiinit ja niiden johdannaiset: PGE2, PGD2, PGI2, leukotrieenit   | Soluista arakidonihappo-metabolian tuotteina       | Herkistävät nosiseptoreita muille ärsykeille ja kemikaaleille, mm. bradykiniinille. Leukotrieenit vaikuttavat epäsuorasti stimuloimalla muita soluja vapauttamaan neuroaktiivisia aineita.  |
| Substanssi P   | Hermopäätteistä                                    | Vaikuttaa neurogeenisen inflammaation tapahtumiin stimuloimalla inflammaatiota välittävien aineiden (mm. interleukiinit, TNF- $\alpha$ , arakidonihappo, histamiini) vapautumista. Aiheuttaa vasodilataatiota, lisää suonen seinämän läpäisevyyttä, vapauttaa suonen seinämän endoteeliä relaxoivaa tekijää. Substanssi P:n aktivoimat makrofagit stimuloivat NGF:n tuotantoa. Merkitys NMDA-reseptorin disinhiboinnissa. |
| Histamiini   | Syöttösoluista                                     | Aiheuttaa antidromista vasodilataatiota, neurogeenista plasman ekstravasaatiota ja reaktiivista hyperemiaa. Suurina määrinä voi aiheuttaa kipua.  |
| Neurotransmitterit ja eksitatoriset aminohapot: neurokiniinit, serotoniini, noradrenaliini, glutamaatti, aspartaatti | Hermopäätteistä                                    | Sekä ionotrooppisten että metabotrooppisten glutamaattireseptorien aktivaatiolla merkitystä kivun välittymisessä niin periferiassa kuin keskushermostossa.  |
| Hermokasvutekijä (NGF)   | Hermosoluista, fibroblasteista, Schwannin soluista | Tulehdusreaktiossa herkistää perifeerisiä nosiseptoreita ja aiheuttaa niiden spontaania aktivoitumista. Vaikuttaa sensorisiin hermoihin stimuloimalla substanssi P:n, CGRP:n ja vanilloidireseptorien tuotantoa.  |
| Sytokiinit: interleukiinit, TNF- $\alpha$ , interferonit   | Immuuni-järjestelmän soluista                      | Välittävät tulehdusta muodostamiensa signaalimekanismien verkoston välityksellä. Vaikutukset perifeerisiin hermoihin todennäköisesti epäsuorasti muiden solujen välittäjäaineiden kautta. Verenkierrossa johtavat keskushermoston COX-2:n indusoitumiseen, mistä tulehdustilojen sentraalisesti välittyvän hyperalgesian ajatellaan johtuvan.   |
| CGRP (calcitonin gene-related peptide)   | Hermopäätteistä                                    | Merkitys NMDA-reseptorin disinhiboinnissa.  |
| Puriinit kuten adenosiinitrifosfaatti (ATP)  | Soluista kudostuhon yhteydessä                     | Herkistävät tai aktivoivat nosiseptoreita selektiivisten reseptorien kautta.  |

(Kalso, Kontinen 2018b; Nickel, Seifert et al. 2012, 82.)

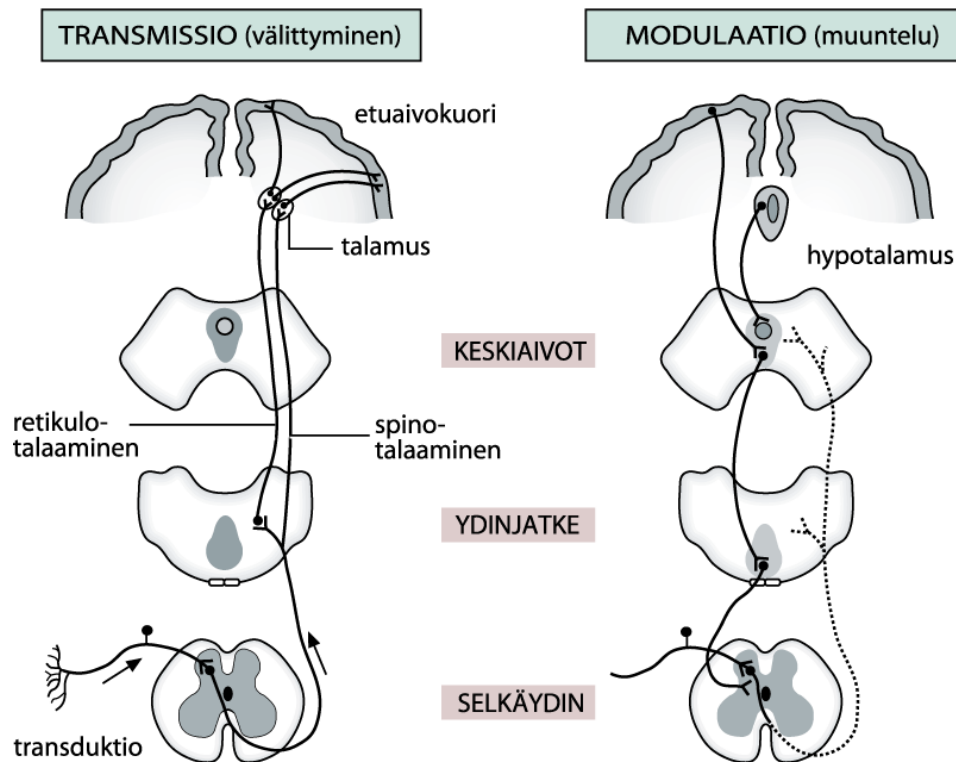
#### 4.2.2 Keskushermoston mekanismit

Keskushermoston sensitisaatioissa on kyse kipuaistimuksen amplifikaatiosta (Vardeh, Mannion et al. 2016, T55). Radikulopatiassa ja alaselkävivussa on useimmiten kyse alun perin perifeerisestä sairausprosessista, joka leviää alkuperäisten vaurioituneiden alueiden ulkopuolelle (Vardeh, Mannion et al. 2016, T56). Nosisektorin aktivoituminen on harvemmin ainoa syy kroonistuneeseen kipuun, vaikka se voi olla osana kroonista kipua (Vardeh, Mannion et al. 2016, T57).

Keskushermoston sensitisaatioissa nosiseptiiviset neuronit vastaavat lisääntyneesti normaaleihin ja aktivoitumiskynnyksen alittaviin afferentteihin ärsykkeisiin. Mekanismeina ovat homosynaptinen pitkäaikainen potentiaatio LTP (long term potentiation), jossa nosisektorit herkistyvät liiallisesti, ja heterosynaptinen potentiaatio, jossa matalan kynnyksen A $\beta$ -säikeet rekrytoidaan mukaan kipurataan. Mekanismeja ylläpidetään vaurioituneen hermon ektooppisen aktiivisuuden kautta. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T57.) Homosynaptisessa fasilitaatioissa nosisektorin ja takasarven neuronin välisissä synapseissa tapahtuu temporaalisummaatiota, minkä seurauksena kivun voimakkuus kasvaa progressiivisesti. Heterosynaptinen fasilitaatio tapahtuu selkäytimessä myös muissa synapseissa alkuperäisten nosiseptoreiden lisäksi. Siinä A $\beta$ - ja A $\delta$ -syyt liittyvät kipurataan muodostamalla synapseja nosiseptoreihin selkäytimen takasarvessa. Kliinisesti ilmiö on sekundaarista hyperalgesiaa. Molekyylitasolla heterosynaptisessa fasilitaatioissa useat proteiinikinaasit aktivoituvat glutamaatista ja muista neuropeptiditransmittereistä, ja ketju jatkuu transkription ja posttranslaation muutoksilla postsynaptisissa reseptoreissa (kuten NMDA). (Vardeh, Mannion et al. 2016, T57.)

Muita hermovaurion pitkäaikaisia seurauksia ovat sentraalinen neuroinflammaatio, jossa osallisina ovat mikroglia-solut, astrosyytit ja paikalle tulevat T-lymfosyytit, fenotyypilliset muutokset neuroneissa geenien transkription ja membraaniproteiinien posttranslationalisen muokkauksen seurauksena sekä inhibitoristen neuroneiden degeneraatio ja sitä seuraava kipuratojen aktivoituminen. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T57.)

Alkuperäisen vaivan voimakkuuden ja sekundaarisen hyperalgesian välillä on mahdollinen yhteys (temporaalisummaatio): voimakas ensimmäinen esimerkiksi traumaperäinen kipukohtaus johtaa usein madaltuneeseen kipukynnykseen ja pitkittyneisiin oireisiin myöhemmin. Näin mahdollisesti alussa voimakkaampaa kipua kokevia potilaita olisi syytä hoitaa heti ajoissa vahvemmin. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T58.)



Kuva 7. Kipuimpulssin välittyminen. Transduktiossa nosiseptiiviset ärsykkeet aktivoivat primaarin afferentin nosiseptorin päätteet. Transmissiossa impulssi välittyy ääreishermoston afferentista neuronista selkäytimen projektioneuroniin. Viesti kulkee spino-talaamista rataa pitkin talamuksen tumakkeiden kautta somatosensoriselle aivokuorelle ja etuaivokuorelle. Kipua moduloivat etuaivokuorelta ja hypotalamuksesta laskeutuvat radat. Nämä aktivoivat keskiaivojen ja ydinjatkeen selkäydintä inhiboivia ratoja. (Kalso, Kontinen 2018a.)

#### 4.2.2.1 Selkäytimen takasarvi

Keskushermoston sensitisaatioon viittaavat terävä (pin-prick) kipu, herkkyys kylmälle ja dynaaminen allodynia. Primaariset afferentit nosiseptiiviset neuronit synapsoivat takasarvessa joko interneuroneihin tai selkäytimen projektioneuroneihin. Jälkimmäiset hermottavat ylempiä neuronikeskuksia: mm. talamusta ja alemman nelikukkulavarren lähellä olevia tumakkeita (nuclei parabrachiales). Interneuronit mahdollistavat taas polysynaptisia yhteyksiä matalan kynnyksen primaareista afferenteista neuroneista lamina I:n projektioneuroneihin muokaten synaptista transmissiota selkäydintasolla. Intermediolateraalinen solupylväs ja selkäytimen motoriset alueet ovat myös epäsuorasti yhteydessä nosiseptiiviseen palautteeseen. (Nickel, Seifert et al. 2012, 84.)

Kipuradassa keskeisenä on keskushermoston pääasiallinen eksitatorinen välittäjäaine glutamaatti. Sille on kolme reseptorityyppiä perifeeristen kipusignaalien välityksessä: ionotrooppiset AMPA- (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) ja NMDA-reseptorit (N-methyl-D-aspartate) sekä metabotrooppinen G-proteiinivälitteinen glutamaattireseptori (mGluR). AMPA-aktivaatio välittää takasarvessa akuutteja kipustimuluksia. Kipusignaalin pitkittyessä toistuvan

depolarisaation myötä NMDA-reseptorin fysiologinen magnesiumionieste poistuu, jolloin kipusignaali voimistuu. NMDA-reseptorin disinhiboinnissa ovat osallisina CGRP (calcitonin gene-related peptide) sekä substanssi P. NMDA-reseptorin aktivaatiota seuraa kipustimuluksen pitkäaikainen potentiaatio (LTP), joka johtuu solunsisäisten signaalikaskadien muuttumisesta. Synaptista plastisuutta, kuten LTP:tä indusoi ainakin proteiinikinaasi C:n aktivaatio, MAPK-reitti ja NO-syntaasi. (Nickel, Seifert et al. 2012, 85.) Metabotrooppisia glutamaattireseptoreita on kolmea kategoriaa: Ryhmän I (mGluR1 ja 5) reseptorit aktivoivat fosfolipaasi C:tä edistään synaptista transmissiota ja välittäjäaineiden vapautumista. Ryhmien II (mGluR2 ja 3) ja III (mGluR 4, 6, 7 ja 8) reseptorit sen sijaan inhiboivat adenylyylisyklaasia ja vähentävät näin nosiseptiivisten signaalien välittymistä. (Nickel, Seifert et al. 2012, 85.)

Eksitatoristen amonihappojen lisäksi kipusignaali voi välittyä nosiseptorista takasarven neuroneihin neuropeptidien välityksellä. Näitä ovat esimerkiksi takykiniini (substanssi P, neurokiniini A), CGRP (calcitonin gene-related peptide), somatostatiini, vasoaktiivinen intestinaalinen polypeptidi (VIP) ja kolekystokiniini (CCK). Tämä mekanismi aktivoituu vasta nosiseptoreiden toistuvan stimulaation myötä. Nopeaa eksitaatiota tapahtuu myös adensiinitrifosfaatin (ATP) ja purinergisten reseptorien välityksellä. Postsynaptisten reseptorien lisäksi glutamaatti voi aktivoida presynaptisesti sijaitsevia kainaattireseptoreita. (Kalso, Kontinen 2018d.)

Edellä kuvatut mekanismit johtavat lisääntyneeseen herkkyyteen keskushermoston nosiseptiivisissä neuroneissa. Tämän seurauksena C- ja A $\delta$ -syidein lisäksi alkavat aktivoitua myös A $\beta$ -syyt. Reaktiona sensitiivisyyden kasvuun periferiassa nosiseptiivisten säikeiden vastaanottokenttä laajenee ja ärsytys aiheuttaa lisääntyneitä kiputunteuksia, hyperalgesiaa ja allodyniaa. (Nickel, Seifert et al. 2012, 85.)

Perifeerisen hermovaurion jälkeen selkäytimen immuunipuolustukseen kuuluvat mikroglia-solut siirtyvät lepotilasta aktiiviseen tilaan fenotyyppisten ja funktionaalisten muutosten seurauksena. Vaurioituneet hermopäätteet ja niihin yhteydessä olevat takasarven neuronit viestivät mikroglia-soluille purinergisten reseptorien, kemokiinien ja kemokiinireseptoreiden sekä immuunivasteeseen liittyvien molekyylien (mm. lipopolysakkaridit, Tollin kaltaiset reseptorit) välityksellä. Tilaa kutsutaan reaktiiviseksi gliosiksi. Siinä aktivoituneet mikroglia-solut vapauttavat useita välittäjäaineita, kuten proinflammatorisia sytokiineja ja kemokiineja, jotka lisäävät synaptista neurotransmissiota ja herkistävät takasarven neuroneja entisestään. Lisäksi ne vapauttavat astrogliaosin aiheuttavia molekyyliä ja myötävaikuttavat T-solujen siirtymiseen selkäytimen. Astrosyytit vaikuttavat epäsuorasti kohonneisiin glutamaattitasoihin synapseissa ja siten nosiseptiiviseen yliherkkyyteen vähentämällä glutamaattitransporttereita selkäytimen astrogyteissa

perifeerisen hermovaurion jälkeen. Aktivoituneita mikroglia-soluja on kroonisilla selkäkipupotilailla paikannettu erityisesti talamuksessa, taka- ja etukeskipoimuissa (gyri pre- et postcentralis) ja parasentraaliliuskassa (lobulus paracentralis). (Kalso, Kontinen 2018c; Nickel, Seifert et al. 2012, 85; Vardeh, Mannion et al. 2016, T58.)

#### 4.2.2.2 Kipuinhibitorinen verkosto

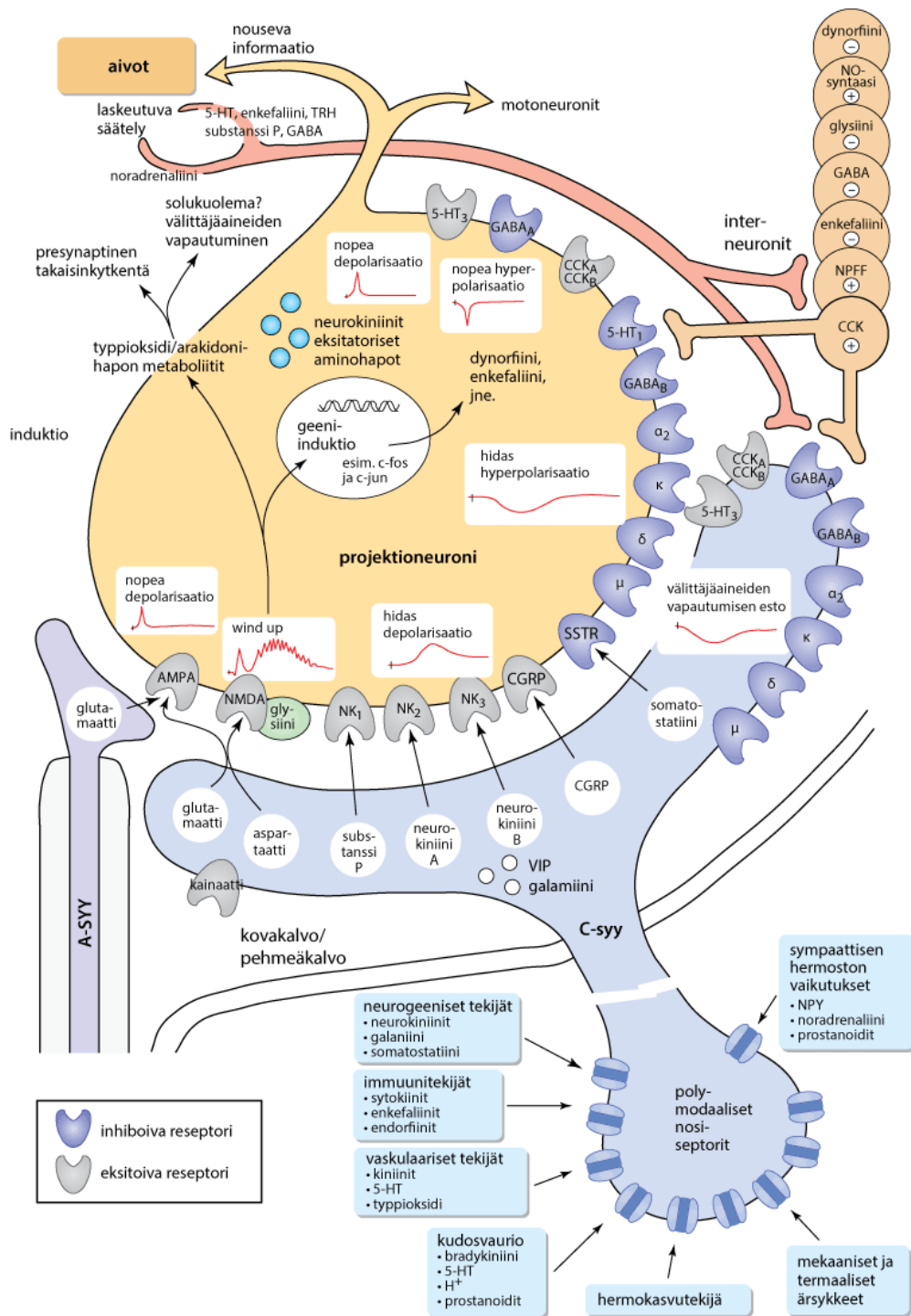
Keskeinen rooli kipuaistimuksen synnyssä on takasarven neuroneiden aktiivisuudella. Nämä ovat yhteydessä kipuinhibitorisiin ratoihin, laskeviin serotonergisiin, noradrenergisiin ja dopaminergisiin ratoihin, jotka lähtevät keskeisestä harmaasta aineesta (substantia grisea centralis, PAG), sinertävästä aivotäplästä (locus coeruleus), saumatumakkeista (nuclei raphe), sekä eräästä ydinjatkeen tumakkeesta (nucleus ventromedialis, RVM). Vähentynyt aktiivisuus ja tehottomuus laskevissa inhibitorisissa radoissa sekä endogeenisessä endorfiinisysteemissä aiheuttaa kipuaistimuksia. (Nickel, Seifert et al. 2012, 85.) Lisäksi hypotalamuksesta laskeutuu selkäyttimeen oksitosiinia, vasopressiinia ja angiotensiinia sisältäviä ratoja (Kalso, Kontinen 2018d).

Selkäytimen takasarvessa merkittävät inhibitorisia vaikutuksia välittävä ryhmä ovat GABA-ergiset ja glysinergiset synapsit. GABA $\alpha$ -reseptoreiden aktivaatio ( $\alpha 2$  tai  $\alpha 3$  alayksiköiden välityksellä) lievittää inflammatorista ja neuropaattista kipua. Synaptinen inhibitorinen transmissio GABA:n ja glysiinin välityksellä laskee kroonisessa neuropaattisessa kivussa. Näistä muutoksista seuraa nosiseptiivisen syötön disinhibitio ja lisääntynyt kipuherkkyys. (Nickel, Seifert et al. 2012, 85.) GABA-ergisten ja glysinergisten interneuronien määrä voi myös pienentyä solujen kuoleman vuoksi. GABA:n tai sen syntetisoijaentsyymien (kuten glutamaattidekarboksylaasi) väheneminen sekä GABA $\alpha$ -reseptoreiden, glysinergisten reseptoreiden, kationi-kloridi-kotransportterien ominaisuuksien muuttuminen vaikuttaa osaltaan inhibitorisen verkoston toimintaan. Myös monet sytokiinit (kuten TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6) osallistuvat kipusignaalin disinhibitioon vähentämällä GABA:n ja glysiinin vapautumista interneuroneista ja heikentämällä siten laskevia inhibitorisia ratoja. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T58.)

Edellisten lisäksi opioidireseptoreilla on merkitystä kivunvälityssysteemissä. Nämä sijaitsevat kipuradoissa sekä pre- että postsynaptisesti. Presynaptinen vaikutus perustuu eksitatoristen välittäjäaineiden vapautumisen estoon presynaptisten opioidireseptoreiden aktivoituessa. Postsynaptinen vaikutus johtuu reseptoriaktivaatiota seuraavasta hyperpolarisaatiosta ja projektioneuronien ärtyvyyden vähenemisestä. Eksitatoristen interneuronien kohdalla opioidireseptoreiden inhibitio vaimentaa kipusignaalia. (Kalso, Kontinen 2018d.) Vastaavasti myös

inhibitorisissa neuroneissa on opioidireseptoreja, jotka voivat myötävaikuttaa hyperalgesian kehittymiseen perifeerisen leesiossa vapautuvan dynorfiinin (endogeeninen opioidipeptidi) aiheuttamien suurten eksitatoristen ryöppyjen kautta. (Nickel, Seifert et al. 2012, 85.)

Neuropaattisessa kivussa endogeeninen kipuinhibitorinen systeemi heikkenee. Tämän systeemin modulaatioon perustuu noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton estäjien, erityisesti trisyklisten masennyslääkkeiden, opioidireseptorien agonistien ja GABA-ergisiä ominaisuuksia välittävien lääkkeiden mahdollinen teho. Myös TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation) ja SCS (spinal cord stimulation) moduloivat inhibitorista kivunvälitysverkoston. (Nickel, Seifert et al. 2012, 86.)



Kuva 8. Kipusignalointiin vaikuttavat yhdisteet nosiseptorin (C-syy) ja selkäytimen (projektioneuroni) välillä. Aminohapot ovat nopeita viestin välittäjiä (asparthaatti, glutamaatti), neuropeptidit (substanssi-P, neurokiniinit, CGRP) hitaampia. NMDA-reseptorin depolarisaatioon tarvitaan voimakas ja pitkäkestoinen ärsyke, jolloin Mg<sup>2+</sup>-ionin muodostama este poistuu. Seurauksena neuronaalinen vaste suurenee ja pitkittyy, mikä pidempään jatkuessaan muuttaa hermosolun toimintaa ja kivunsaätelyjärjestelmää mm. kiihdyttämällä neurokiniinien, neuropeptidien ja eksitatoristen aminohappojen synteesiä. Myös typpioksidi ja arakidonihapon metaboliitit vaikuttavat NMDA-reseptorin aktivaatioon. Aivoista laskeutuu selkäyttimeen kipua inhiboivia ratoja, joissa välittäjäaineina ovat mm. 5-HT, enkefaliini, noradrenaliini ja GABA. C-syiden presynaptisten ihibitoristen reseptorien, erityisesti opioidi- ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ )- ja  $\alpha_2$ -adrenergisten reseptorien, aktivaatio estää kipua signaloivien välittäjäaineiden vapautumisen nosiseptoreista. Projektioneuroneissa postsynaptisten inhibitoristen reseptorien aktivaatio aiheuttaa hyperpolarisaatiota. Lyhenteet: CCK = kolekystokiniini, NPY = neuropeptidi Y, CGRP = calcitonin gene-related peptide. (Kalso 2018.)



#### 4.2.2.3 Sympaattinen vaikutus

Anatomisesti somatosensorinen ja autonominen hermosto ovat erilliset. Kliinisesti sen sijaan on todettu, että sympaattisen aktivaation estäminen vähentää joillakin potilailla neuropaattista kipua. Sympaattisesti ylläpidetyn kivun mekanismeja on kaksi: suora ja epäsuora. (Nickel, Seifert et al. 2012, 86.)

Vaurioituneet perifeeriset aksonit reagoivat katekoliamiineihin tavallista herkemmin lisääntyneen  $\alpha$ -adrenoseptorimääränsä vuoksi. Tätä kautta sympatikusaktivaatio pitää yllä ja pahentaa kiputuntemusta suoraan. Sympaattiset postganglionaariset hermot myös herkistävät nosiseptoreita edesauttaen perifeerisen hyperalgesian syntyä: on esitetty, että sympaattisissa hermoissa tai sensorisia hermopäätteitä lähellä olevissa muissa soluissa sijaitsevien adrenergisten  $\alpha$ -reseptoreiden aktivoituminen johtaa prostanooidien (PGI<sub>2</sub>) vapautumiseen, mikä osaltaan herkistää nosiseptoreita. (Kalso, Kontinen 2018b; Kalso, Kontinen 2018c.) Eläinkokeissa on todettu, että nosiseptiiviset afferentit säikeet ja sympaattiset afferentit säikeet voivat pariutua. Ihmisellä neuropaattisessa kivussa ilmeisesti myös efferentti sympaattinen signaalointi on pariutunut nosiseptiivisten signaalien kanssa. Perifeerisen vaurion jälkeen sympaattisen hermoston syyt voivat muodostaa uudiskasvulla yhteyksiä takajuuren ganglion neuroneihin. Tämän ilmiön toiminnallinen merkitys on kuitenkin vielä epäselvä. (Nickel, Seifert et al. 2012, 86.)

Epäsuora sympaattisen vaikutuksen mekanismi perustuu siihen, että sympaattisesti välittyvä lisääntynyt vasomotorinen aktiivisuus muuttaa mikroverenkiertoa vähentäen ravinteiden ja hapensaantia ja aiheuttaa näin asidoottista ympäristöä. Tällaisessa tilanteessa protoneista tulee potentteja nosiseptiivisiä stimuluksia. Myös inflammaatio on osin säädelty sympaattisella systeemillä, esim. bradykiniini aiheuttama plasman ekstravasoitumista. (Nickel, Seifert et al. 2012, 86.)

#### 4.2.2.4 Keskushermoston reorganisointumisen

Krooninen selkäkipu ja perifeeristen hermojen leesiot johtavat korteksin reorganisointiprosesseihin, jos keskushermosto adaptoituu heikosti krooniseen nosiseptiiviseen ärsykkeeseen. Näitä prosesseja esiintyy myös neuropaattisen kivun yhteydessä. Aivoissa kipustimuluksia saavien kehonosien representaatioalueet leviävät viereisiin. (Nickel, Seifert et al. 2012, 86–87.) Kortikaalisten muutosten lisäksi neuroplastisia muutoksia voi olla neuropaattisen kivun potilailla talamuksessa ja aivorungossa. Esimerkiksi paikallinen kontralateraalisen talamuksen verenvirtauksen väheneminen on mahdollinen elimistön yritys suojata keskushermostoa

nosiseptiiviselta ärsytykseltä. Fysiologiset ja biokemialliset muutokset tällä alueella voivat vaikuttaa laskeviin moduloiviin ratoihin sekä pro- ja antinosiseptiivisiin mekanismeihin aivorungon tumakkeiden (PAG & RVM) välityksellä. (Nickel, Seifert et al. 2012, 87)

Kroonisessa kivussa tapahtuu aivojen rakenteellisia muutoksia: harmaan aineen vähenemistä neokorteksissa sekä muutoksia eksitatorisissa ja inhibitorisissa välittäjäaineissa ja toiminnallisissa yhteyksissä. Osa muutoksista on palautuvia kivun hoidon myötä. On kuitenkin epäselvää, kuinka muutokset suhteutuvat kognitiivisiin, sensorisiin ja emotionaalisiin kipukokemuksiin. Lisääntynyt kipuratojen eksitaatio ja vähentynyt inhibitio on seuraus saapuvan sensorisen informaation suuresta tulvasta. Ilmiön seurauksena kipu ylikorostuu ja ilmenee sekundaarista hyperalgesiaa, allodyniaa ja temporaalisummaatiota. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T58.) Yliherkkyys mm. mekaanisille stimuluksille (kosketus, paine) näkyy aivojen magneettikuvissa somatosensoristen alueiden matalana aktivoitumiskynnyksenä (Vardeh, Mannion et al. 2016, T59).

Kroonisessa kivussa primaarisen hyperalgesian lisäksi keskushermostossa on paikannettavissa sekundaarisen hyperalgesian alue, kun kipu leviää alkuperäisen alueensa ulkopuolelle. Sekundaarisesta hyperalgesian alueesta tulee alkuperäisestä ärsykkeestä ja traumasta riippumaton. Muutokset eivät selity perifeerisen hermoston vaurioilla, vaan heijastavat reorganisoitumista selkäytimen ja sen yläpuolisten tasojen verkostoissa. Fysiologinen korkean aktivoitumiskynnyksen nosiseptio liukuu patologiseen matalan kynnyksen yliherkkyyteen. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T57.)

#### 4.3 Perimän vaikutus kipuun

Tulehdusvasteessa, kipujärjestelmissä sekä tuki- ja liikuntaelimestön molekyylien rakenteissa on perinnöllisiä eroja yksilöiden välillä. Toisaalta tietyn potilaan kohdalla on lähes mahdotonta todeta yksittäistä perinnöllistä riskitekijää, sillä vaurioihin ja niitä seuraaviin prosesseihin vaikuttavat kaikki osa-alueet yhdessä. Yksittäisten riskitekijöiden kasautuessa joillakin potilailla on suurentunut alttius kivun pitkittymiselle ja vaikeille kiputiloille. Myös kivun uusiutumiskynnyksen voi toisilla olla kohonnut perinnöllisistä syistä.

Anulus fibrosuksen repeämien määrä selittyy osin perimällä, sillä kollageeni- ja proteoglykaanimolekyylejä koodaavissa geneeissä esiintyy polymorfismia (Grönbald, 2005b, 2293). Näin tietyn genotyypin omaavilla riski välilevyn ulkokehän rappeutumiseen, missä edellä mainitut

molekyylit ovat rakennusaineena, on selvästi merkitsevämpi. Sama ominaisuus selittää myös oireiden uusiutumista tietyillä potilailla myöhemmin ja vaikuttaa mahdollisesti eroihin paranemisessa.

Kaksos- ja perhetutkimusten perusteella on arvioitu, että hermojuurikivusta 20–40 % ja välilevyn rappeumasta 35–75 % selittyy perinnöllisillä eroilla. Tarkempia geenejä on etsitty funktionaalisista geeneistä, kuten ruston rakenteeseen ja stabiilisuuteen, kipusignalointiin, ylipainoon ja inflammaatioon vaikuttavista tekijöistä. (Lemmelä, Solovieva et al. 2016, 2.) Kivun kroonistumisen riskiin on myös löydetty perinnöllistä taustaa (Vardeh, Mannion et al. 2016, T51). Natriumkanavien yhden nukleotidin polymorfismin vuoksi tietyn tyypin omaavilla NaV1.7-kanavan aktiivisuus on suurentunut, mikä voi voimistaa kipusignaalia. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T61) Vähemmän dramaattisia, mutta mahdollisesti suuremman esiintyvyytensä vuoksi kipukokemuksen säätelyssä merkittävämpiä, geenien haplotyyppisiä on jänniteriippuvaisia kalsium- ja kaliumkanavia, Nav1.8-kanavia sekä kationikanava P2X7:ää koodaavissa alueissa. Lisäksi neurotransmitterien aineenvaihdunnasta vastaavilla geeneillä on merkitystä kipukokemuksen eroissa: näistä merkitystä on erityisesti katekoliamiinien biosynteesiä ja transmissiota sekä dopamiinin, adrenaliinin ja noradrenaliinin entsyymaattista hajoamista säätelevillä tekijöillä. (Vardeh, Mannion et al. 2016, T62.)

## 5 DIAGNOSTIIKKA

### 5.1 Oireet

Hermojuuren toimintahäiriön oireet voivat olla moninaisia, eivätkä ne välttämättä ole eri potilailla keskenään samankaltaisia (NICE guideline [NG59] 2016, 22). Yhteistä niille on säteily lannerangasta alaraajaan – iskiashermon kulun mukaisesti. Tarkempia hermojuuren johtumishäiriön oireita voivat olla alaraajassa ilmenevä puutuminen, tunnottomuus, lihasheikkous sekä muutokset heijasteissa (Grönblad 2005a, 965). Kivun lisäksi voi esiintyä muitakin oireita, kuten kömpelyyttä, tuntomuutoksia ja tunto-oireita tai potilaan luottamattomuutta raajaan (Alaselkäkipu: Käypä hoito – suositus 2017.) Oireet ilmenevät tyypillisesti tietyn hermojuuren hermotusalueella perifeerisesti (Hasan, Kutvonen 2008, 83).

Välilevyperäinen hermojuurikipu pahenee kumartaessa ja eteen taivutettaessa sekä fyysisessä kuormituksessa (Karppinen, Sundqvist 2016; Karppinen, Kouri et al. 2008, 2430). Rauhallinen liikkuminen esim. kävellen monesti helpottaa lievää hermojuurikipua, mutta vaikeassa

iskiasoireyhtymässä kivut pahenevat liikkumisesta (Karppinen, Sundqvist 2016; Karppinen, Kouri et al. 2008, 2431). Spinaalisten oosin aiheuttama säteilevä kipu vanhemmilla potilailla taas usein ilmaantuu kävelyssä ja muussa rasituksessa (Karppinen, Kouri et al. 2008, 2429), mutta helpottuu istuessa (Karppinen, Sundqvist 2016).

Erotusdiagnostisesti on huomioitava, että L5-hermojuuren ärsytys voi ilmetä myös kipuna lonkan alueella tai arkuutena trokantterien seudulla ja muistuttaa näin muita mahdollisia lonkan seudun kiputiloja (Karppinen, Sundqvist 2016). Alaraajaan ja erityisesti pakaraan säteilevä kipu voi olla myös heijastekipua muualta selän rakenteista, jolloin spesifisiä hermojuuren oireita ei kuitenkaan ilmene (Grönblad 2005a, 965).

## 5.2 Kliiniset testit

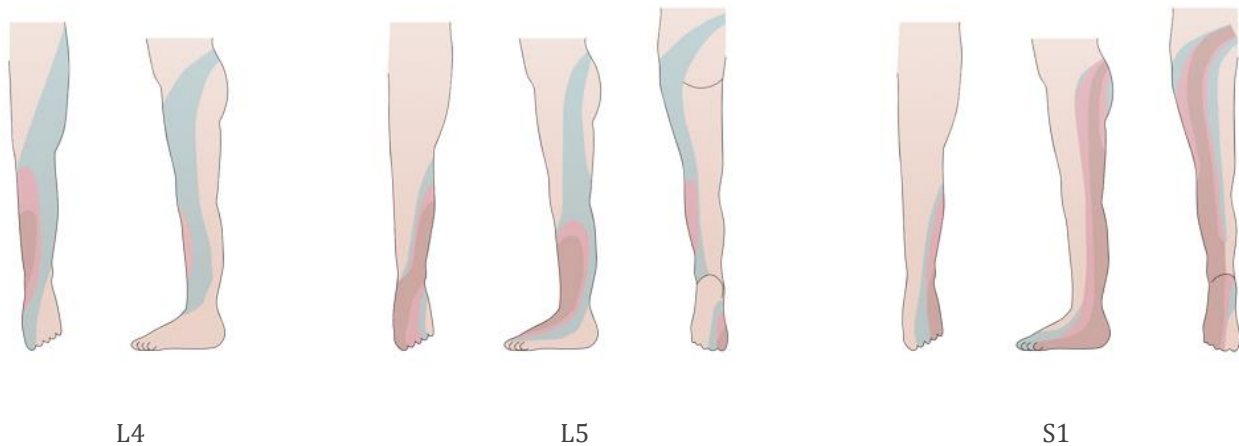
Kliinisten testien soveltuvuudesta iskiasoireyhtymän diagnosointiin on useita tulkintoja. Yksistään testit eivät ole luotettavia diagnostisia työkaluja, sillä hermojuurioireet voivat johtua useista erilaisista tekijöistä. Testit eivät paljasta niinkään patologista mekanismia, vaan ilmentävät oireen. Esimerkiksi välilevyä kivun syynä on hankala osoittaa, sillä sen diagnosointiin ei ole spesifisiä testejä (Grönblad 2005b, 2292).

Hermojuuren, L5 tai S1, puristus voidaan osoittaa suoran jalan nostotestillä (SLR, straight leg rising) tai Lasèguen testillä. Nämä ovat herkkiä, mutta eivät kovin spesifisiä menetelmiä. Testin tulos luetaan positiiviseksi, kun kipu säteilee polven alapuolelle dermatomialueelle. Juurikompression kohdalla jalkaterän passiivinen dorsifleksio testin yhteydessä pahentaa oireita. Välilevytyrän aiheuttamassa juurikompressiossa myös vastakkaisen jalan nostamisessa provosoituu risteävää kipua oireilevaan raajaan. (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017.)

Mahdollinen heikentynyt lihasvoima kulkee hermojuurten hermottamien lihasten mukaisesti: L4- ja osin L3-hermojuuret osallistuvat polven ojennukseen, L5- ja osin L4-hermojuuri jalkaterän dorsifleksioon ja kantakävelyyn, L5-hermojuuri isovarpaan dorsifleksioon, S1-hermojuuri nilkan plantaarifleksioon ja varvaskävelyyn. Jänneheijasteilla testattavia ovat patellaheijaste (L4) ja akillesheijaste (S1). (Malmivaara, Pohjolainen et al. 2018.)

Tuntomuutoksissa L4-hermojuuri hermottaa polven ala-mediaalisivuosaa jalasta, jalkaterän mediaali- ja dorsaalisivuja hermottaa L5-hermojuuri, jalkaterän lateraalisivuja S1-hermojuuri.

Tuntomuutoksissa voi olla palpaatioarkuatua. (Malmivaara, Pohjolainen et al. 2018.) Dermatomiensa osalta variaatioita on paljon, sillä tuntohermotus alaraajassa vaihtelee yksilötasolla.



Kuva 9. L4–S1 dermatomit. Tummin alue todettavissa 75 %:lla ihmisistä, 50 %:lla tunto ulottuu lisäksi roosalle alueelle, 25 %:lla ihmisistä dermatomi ulottuu laajimmalle turkoosille alueelle. (Pohjolainen, Karppinen et al. 2015.)

| Prolapsitaso                                       | Kipu + tuntohäiriö (*) | Heikkous  | Atrofia                      | Refleksit               |
|--|------------------------|---|------------------------------|-------------------------|
| <p>L3/4:<br/>L4-juuri</p>                          |                        | <p>Polven ekstensio ja nilkan dorsifleksio (kyykistyminen ja ylösnousu)</p>   | <p>Quadriceps</p>            | <p>Patellaheikkous</p>  |
| <p>L4/5 (tai lateraalinen L5/S1):<br/>L5-juuri</p> |                        | <p>Isovarpaan ekstensio ja lonkan abduktio (kantapäkävely)</p>                |                              |                         |
| <p>L5/S1:<br/>S1-juuri</p>                         |                        | <p>Nilkan ja isovarpaan plantaarifleksio ja polven fleksio (varvaskävely)</p> | <p>Gastrocnemius, soleus</p> | <p>Akilles-heikkous</p> |

\* Oireita esiintyy: punainen alue 75 %, keltainen 50 % ja vihreä 25 % potilaista

Kuva 10. Yhteenveto kliinisen tutkimuksen löydöksistä. (Karppinen, Laimi et al. 2013.)

### 5.3 Kuvantaminen

Iskiasoireiston ollessa kyseessä kuvaus tulee aiheelliseksi leikkaushoitoa harkittaessa tai mahdollisesti tilanteen selventämiseksi kivun uusiutuessa, pitkittyessä tai rajoittaessa toimintakykyä. Tällöin kuvantamistulosta tarkastellaan osana kokonaiskuvausta, potilaan oireisiin suhteutettuna. (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017.) Kuvantaminen tulee ajankohtaiseksi, kun iskiasoireisto on jatkunut viikkoja eikä helpotusta lääkkeillä ole saatu: leikkausta harkittaessa kuvantamisesta on apua oireen tarkemman kivun syynä olevan kohdan arvioinnissa.

Hermojuurikivussa ensisijaisena kuvantamismenetelmänä on magneettitutkimus, sillä luisten rakenteiden muutosten lisäksi siinä näkyvät myös pehmytkudosrakenteiden poikkeavuudet (Pohjolainen, Karppinen et al. 2015; Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017). Magneettikuvassa näkyvät välilevytyrä, selkäydinkanavan ja juurikanavien ahtaumat sekä mahdollisen muistakin syistä (spondylartroosi, spondyloolisteesi ym.) johtuvan juurikompression aste. Välilevyrappeumaan liittyvät eriasteiset välilevyjen, päätelevyjen ja fasettinivelten muutokset näkyvät varhaisvaiheessakin. (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017.) Magneettikuvalla on mahdollista arvioida myös selkälihasatrofiaa. Sillä voidaan todeta lisäksi selkäytimen ja selkäydinkanavan kasvaimet, hohkaluuta vaurioittavat kasvaimet ja etäpesäkkeet, tulehdusmuutokset (infektiot ja inflammatoriset sairaudet), sakroiliitti, varhaisvaiheen rasitusosteopatia, useimmat tuoreet murtumat ja erityisesti tuoreisiin traumoihin liittyvät pehmytkudosmuutokset sekä hematoomat. (Pohjolainen, Karppinen et al. 2015.) Selkärankavammoissa ja -murtumissa pehmytkudosvaurioiden ja stabiliteetin arvioimisessa magneettikuvaus on tarpeellinen (Pohjolainen, Karppinen et al. 2015). Magneettikuvissa näkyviä päätelevyymuutoksia (Modic-muutokset) voidaan käyttää kriteereinä välilevyrappeumaa luokiteltaessa (Pohjolainen, Karppinen et al. 2015).

Tietokonetomografia on magneettikuvalla korvaava tutkimus, kun magneettikuvaus on vasta-aiheinen. Luuston anatomia näkyy tietokonetomografialla hyvin, välilevyt ja ligamentit kohtalaisesti, selkäydinkanavan sisäiset muutokset, kuten kasvaimet ja hematoomat, näkyvät vain laskimonsisäisellä tehosteinella (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017; Pohjolainen, Karppinen et al. 2015). Röntgenkuvaus ei ole lannerangan ydin- tai juurikanavan ahtauman vaikeusasteen arviointiin luotettava menetelmä (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017).

On tärkeää huomioida, että kaikki iskiasvaivat eivät näy kuvissa kivun laajasta mekanismikirjosta johtuen. Oireettomia degeneratiivisia muutoksia, tyriä ja välilevyrappeumia löytyy jopa kolmannekselta kuvatuista (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017). Kuvantaminen voi vastata

heikosti potilaan oireita, jolloin lisäarvoa ei kuvasta saada. Toisaalta vain osa kuvissa näkyvistä muutoksista on oireisia. Välilevytyrää epäiltäessä magneettikuvien löydökset muuttavatkin alustavaa hoitopäätöstä suunnilleen puolella potilaista konservatiivisen hoidon suuntaan (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017). Tästä syystä on merkityksellistä, että kuvantamistulokset potilaalle tulkitsee asiantunteva lääkäri oireet ja sairauden kokonaiskuvan huomioiden.

## 5.4 Elektroneuromyografia

Elektroneuromyografialla (ENMG) etsitään neurogeenisen vaurion merkkejä ja voidaan saada tarkempaa tietoa juurivaurion iästä ja vaikeusasteesta. Menetelmä ei kuitenkaan paljasta vaurion taustalla olevaa syytä. Tutkimus ei ole tarkka vaurion paikantamiseen eikä näin korvaa kuvantamista. (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017.)

Hermovauriossa kyse voi olla sekä hermotupen, myeliinin, että hermosolujen aksonien vaurioista. Tyypillisesti iskiasoireyhtymässä vaurion aiheuttaa välilevytyrä hermojuuren puristuksen kautta (Hasan, Kutvonen 2008, 77). Hermojuurivaurion kohdalla kyse on hermon proksimaalisten osien vaurioista: tämänkaltaista vauriota voidaan tutkia mittaamalla F-vasteita, aktiopotentiaaleja, jotka kulkeuduttuaan stimulaatiokohdasta selkäyttimeen aikaansaavat motorisissa hermosoluissa uusia lihassoluista mitattavissa olevia aktiopotentiaaleja. (Hasan, Kutvonen 2008, 77–78.) Aksonivaurio voidaan osoittaa myografialla, missä aksonin katkeamisesta aiheutuvaa kohdelihasten denervoitumista mitataan lihaksista neuloilla. Muutaman viikon kuluessa aksonivauriosta vaille hermotusta jäävissä lihassoluissa alkaa esiintyä spontaaniaktiiviteettia – denervaatioaktiiviteettia. (Hasan, Kutvonen 2008, 78.)

ENMG ei ole akuutin hermojuurioireen tutkimus, sillä denervaatioaktiiviteetin kehittyminen kestää kahdesta neljään viikkoa (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017, Hasan, Kutvonen 2008, 78). ENMG:n varhaisin ajankohta on siten kolmen viikon kohdalla oireiden alusta, jolloin paraspinaalilihaksissa nähdään muutoksia. Optimaalinen tutkimuksen ajankohta on yhdestä kahteen kuukauteen oireiden alusta. (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017.)

ENMG:stä on lisähyötyä diagnosoinnissa, kun taudinkuva ja kliiniset tutkimukset sekä kuvantamistulokset ovat keskenään eriäviä eikä yhdenmukaisia viitteitä ole havaittavissa. Esimerkiksi tarkemmassa tasodiagnostiikassa, jos kuvantamisessa on todettavissa usean hermojuuritason muutoksia, ENMG:stä voi olla lisähyötyä. Lisähyötyä voidaan saada myös, jos potilaalla on hermojuurioire, mutta magneettikuvassa ei näy muutoksia. Sairauden ennusteen

arviointiin tutkimuksesta voidaan saada tarkempaa tietoa. Sen sijaan oireiltaan ja löydöksiltään selkeissä välilevytyrissä ENMG:stä ei saada lisähyötyä. (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017.)

Normaali ENMG-löydös ei poissulje potilaan oireita, jos ne johtuvat jostakin muusta kuin menetelmällä tavoitettavista vaurioista. Tällöin voidaan päätellä vain, että syynä potilaan oireisiin on jokin muu kuin perifeerisen hermon ENMG:llä tunnistettava neurogeeninen vaurio. Toisaalta lihasten spontaaniaktiiviteetti voi pahoissa vaurioissa jäädä vuosikymmeniksi eikä siten välttämättä viittaa ajankohtaiseen hermovaurioon. (Hasan, Kutvonen 2008, 83.)

## 6 TAUDIN ETENEMINEN JA ENNUSTE

### 6.1 Paraneminen

Hermojuurivauriot paranevat yleisesti ottaen hyvin itsestään. Täydellinen paraneminen on odotettavissa ja monessa tapauksessa toipuminen kestää yhdestä kahteen kuukauteen. Konservatiivinen hoito on usein riittävää (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017). Magneettikuvauksella toteutetut seurantatutkimukset tukevat hyvää paranemisennustetta. Koottujen raporttien mukaan 0–41 % prolapseista häviää ensimmäisen vuoden aikana ja 15–93 % tyristä pienenee kooltaan samassa ajassa. Sekvestereistä vuodessa 0–63 % häviää kokonaan ja 57–100 % pienenee kooltaan. Samankaltaista suuntausta on havaittavissa hermojuuren kompressioissa: jopa 90 % niistä vähenee ensimmäisen vuoden aikana. (Panagopoulos, Hush et al. 2017, 510)

Vielä ei täysin tiedetä, onko paraneminen merkittävästi hitaampaa vaikeaoireisessa hermojuurikivussa lievään taudinkuvaan verrattuna. Oireilla on myös uusiutumistaipumusta, mikä osaltaan vaikuttaa sairauden mahdolliseen pitkittymiseen. (Karppinen, Kouri et al. 2008, 2431.) Neljäsosalla potilaista kipu uusiutuu kolmen kuukauden kuluessa ja yli kahdella kolmasosalla vuoden kuluessa ensimmäisestä akuutista kipukohtauksesta (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017). Oireiden uusiutuminen on selitettävissä myös perinnöllisellä taipumuksella. Esimerkiksi välilevyrappeuma välilevytyrän syynä on etenevä tila. Tätä kautta uuden selkäleikkauksen kumulatiivinen riski tyrän vuoksi jo leikatuilla potilailla on kymmenen vuoden aikana lähes 20 %. (Karppinen, Kouri et al. 2008, 2435.)



Lievien neurogeenisten vaurioiden kohdalla oireiden häviäminen on odotettavissa muutamassa kuukaudessa. Esimerkiksi kompression aiheuttamat neuropatiat korjaantuvat nopeasti. Sensorisia oireita voi sen sijaan vielä jäädä. (Hasan, Kutvonen 2008, 78; Puustjärvi-Sunabacka, Salmi 2015.)

Yhteys soomaan on toimivalle aksonille välttämätön. Aksonin katketessa sen distaalinen osa ja tätä ympäröivä myeliinituppi degeneroituvat. Motoristen hermojen kohdalla vastaavissa lihaksissa ilmenee denervaatioatrofiaa. Vauriokohtaan alkaa kasvaa aksoniversoja. Ääreishermostossa Schwannin solut erittävät neurotrofisia kasvutekijöitä ja aksonivaurion paranemiselle on hyvät ennusteet, jos hermotupet säilyvät ehjinä. Aksoniverso kasvaa Schwannin solujen hermotuppea pitkin muodostamaa Büngnerin nauhaa myöten 1–2 mm vuorokausivauhtia. Vaurion korjaantuessa oireileva kohta siirtyy distaalisuuntaan. Näin aksonit saavuttavat pääosin entisiä kohteitaan kuukausien uudiskasvun jälkeen ja kohdelihakset renervoituvat. Ylimääräiset versot häviävät ja Schwannin solut remyelinisoivat uuden kasvaneen hermon. Keskushermostossa sen sijaan ei regeneraatiota tapahdu, sillä oligodendrosyytit, astrosyyttien muodostama arpikudos ja hermosolujen omat geenien luentaa estävät tekijät pysäyttävät aksonin kasvun. (Puustjärvi-Sunabacka, Salmi 2015; Soinila 2014; Tynninen, Paetau et al. 2012.)

Herमतuppjen katketessa puhutaan vakavasta hermovammasta. Täydellinenkin hermon katkos voi parantua, jos hermon päät saatetaan tarkasti yhteen mikrokirurgian keinoin. Hermon toiminta ja tarkkuus eivät kuitenkaan välttämättä palaudu täysin entiselleen ja varsinkin tuntohermojen toimintaan voi jäädä puutoksia. Vaikeiden neurogeenisten vaurioiden kohdalla oireet voivat jäädä jopa kymmeniksi vuosiksi. Jos katkenneen hermon päitä ei yhdistetä, aksonin proksimaalinen pää kasvattaa neurooman arven kohdalle. (Hasan, Kutvonen 2008, 78; Soinila 2014; Tynninen, Paetau et al. 2012.)

## 6.2 Hoito

Iskiasoireiden lääkityksessä painopiste on kivun hoidossa. Näyttö erilaisten kipulääkkeiden tehosta selkäkipuun on paikoin heikkoa tai ristiriitaista. Hermojuurioireiden kohdalla konservatiivinen hoito on ensisijaista, ellei kyse ole punalipputiloista, etenevistä neurologisista oireista tai sietämättömästä kivusta, jota ei saada lääkityksellä hallintaan. (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017; Pohjolainen, Karppinen et al. 2015.)

Akuutin hermokivun hoidossa parasetamoli tai parasetamolin ja heikon opioidin yhdistelmä on mahdollinen. Tulehduskivunlääkkeistä sen sijaan on ristiriitaista näyttöä eivätkä ne ole

iskiasoireyhtymässä lumelääkettä tehokkaampia. (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017.) Parasetamolin teho perustuu syklo-oksigenaasireitin estoon ja opioidien analgeettiset vaikutukset välittyvät keskushermoston ja perifeerisen hermoston opioidireseptorien kautta. Jälkimmäisissä riippuvuuden ja toleranssin kehittyminen rajoittavat käyttöä.

Hermojuurikivun hoitoon sopivia neuropaattisen kivun lääkkeitä ovat masennuskipulääkkeistä trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA) ryhmään kuuluvat nortriptyliini ja amitriptyliini sekä selektiivisten noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) ryhmään kuuluvat duloksetiini ja venlafaksiini. Myös antikonvulsiviset pregabaliini ja gabapentiini kuuluvat ensilinjan lääkkeisiin. (Kipu: Käypä hoito –suositus 2017.) Pregabaliinin teho hermojuurikivun hoidossa on toisaalta myös kyseenalaistettu (Foster, Anema et al. 2018, 2370). Edellisten lisäksi tramadoli on mahdollinen lääke. Perifeeriseen neuropaattiseen kipuun ovat mahdollisia myös paikallisesti vaikuttavat lidokaiinivoide ja kapsaisiini-laastari. Neuropaattisen kivun lääkkeen valinnassa huomioidaan potilaan kiputilan etiologia, kivun oheisongelmat, potilaan muut sairaudet ja niiden lääkitys sekä mahdolliset riskit. Hyvänä hoitovasteena pidetään kivun lievittymistä puolella; täyttä oireettomuutta saavutetaan harvoin. (Kipu: Käypä hoito –suositus 2017.)

Kivun lievitykseen suun kautta otettavien ja ihon kautta annosteltavien lääkkeiden lisäksi mahdollisia ovat injektiot: epiduraalinen glukokortikoidiruiske puudutteeseen yhdistettynä hermojuuren ympärille, periradikulaarisesti. Näiden vaikutus on lyhytkestoinen. (Alaselkäkipu: Käypä hoito –suositus 2017; Pohjolainen, Karppinen et al. 2015.)

Leikkaus on aiheellinen välilevytyrä- tai stenoosiperäisessä hermojuurikivussa, jos neurologiset oireet, esim. lihasten heikkeneminen, etenevät tai kipu on sietämätöntä eikä helpotu opioideillakaan. Leikkausta harkitaan myös, kun kipu on jatkunut yli kuusi viikkoa. Leikkaus on tehokkain vaikeissa kiputiloissa ja toimintakyvyltään rajoittuneilla sekä stenoosi- että tyräpotilailla. Tällöin vaikuttavia tuloksia saadaan konservatiivista hoitoa nopeammin. Välilevytyrän tulee leikkausta harkittaessa olla neuroradiologisten tutkimusten perusteella oireisiin ja klinisiin löydöksiin sopivassa paikassa. Stenoossa leikkauksella ei ilmeisesti ole vaikutusta kävelykykyyn keskivaikeassa taudinkuvassa, jossa kävelykyky paranee ilman leikkaustakin. Spinaalisten stenoosipotilailla leikkauksessa tehdään neuraalisten kudosten dekompressio, johon liitetään tarvittaessa degeneratiivisen nikamasiirtymän ja instabiiliuden vuoksi dekomprimoitavan alueen luudutus. (Pohjolainen, Karppinen et al. 2015.)

Potilaan aktiivinen kuntoutus tulee oleelliseksi viimeistään, kun selkäkipu on jatkunut yli kuusi viikkoa. Kuntoutuksen tavoitteena on parantaa potilaan toiminta- ja työkykyä sekä vähentää

vammasta johtuvia haittoja ja lisätä kivun- ja elämänhallintaa sekä selviytymistä. Pyrkimyksenä on vaikuttaa fyysisiin, psyykkisiin ja sosiaalisiin toimintakykyyn liittyviin tekijöihin. Asteittain lisääntyvällä fyysisellä harjoittelulla on näyttöä toimintakyvyn paranemisessa ja kivun vähenemisessä kroonisilla selkäkipupotilailla. Keskeistä on potilaan informoiminen ja jatkuva ohjaus ahdistuneisuuden vähentämiseksi ja kuntoutukseen sitouttamiseksi. (NICE guideline [NG59] 2016, 200, 600, 758; Pohjolainen, Karppinen et al. 2015.)

Ensilinjan hoidon akuuttiin hermojuuriperäiseen kipuun ilman vakavaa tai pahenevaa motorista heikkoutta tulisi viimeisimpien kansainvälisten suositusten mukaan olla samankaltaista kuin akuutin epäspesifisen alaselkävun hoito. Potilaita kannustetaan pysymään fyysisesti aktiivisina ja ohjataan etsimään lääkkeettömiä kivunhallintakeinoja. Eri liikuntamuotojen välillä ei ole eroa. Viimeisimmät suositukset akuutin alaselkävun hoidosta eivät puhu farmakologisen hoidon puolesta. (Foster, Anema et al. 2018, 2369.) Kroonisen kivun kohdalla fyysisen aktiivisuuden, liikunnan ja ohjauksen lisäksi kognitiivisen käyttäytymisterapian ja lääkkeellisten keinojen yhdistelmällä on vahvinta näyttöä. (Foster, Anema et al. 2018, 2370.)

Lupaavia tuloksia Iso-Britanniassa toteutetussa kokeilussa on saatu myös kullekin potilaalle kyselylomakkeen perusteella lasketun kolmeportaisen riskitasojoon mukaan määräytyvällä hoidolla. Potilaan pitkäaikaisen työkyvyttömyyttä aiheuttavan riskin huomioon ottavalla alaselkävun hoidolla oli sekä hoitotuloksia parantavaa näyttöä että kustannustehokkuutta. Kokeilun seurauksena Iso-Britannian kansallisissa hoitolinjauksissa suositellaan riskitasojoon mukaista hoitoa. (Foster, Anema et al. 2018, 2378).

## **7 POHDINTA**

Hermojuurikivun synnyssä keskeisiä ovat tulehduksen laukaisemat mekanismit. Potilaan kipu voi olla nosiseptiivista, neuropaattista, sentralisoitunutta tai näiden yhdistelmää. Oireyhtymän syntymekanismit ovat moninaisia ja voivat vaihdella potilaiden välillä paljonkin. Biofyysisten tekijöiden lisäksi huomioon on otettava sosiaaliset, psykologiset ja perinnölliset tekijät sekä potilaan muut sairaudet. Hermojuurikipu paranee usein itsestään eikä useimmissa tapauksissa vaadi invasiivista hoitoa. Perifeeriset hermot regeneroituvat vähitellen, tulehdus hermojuuren ympärillä paranee ja välilevytyrän jäänteet hajoavat.

Tämän hetken diagnostiset menetelmät paikantavat hermojuurikivun makrotasolla. Kliinisillä testeillä sekä kuvantamisella ja ENMG:llä kipu voidaan määrittää hermojuuriperäiseksi. Toisaalta aina ei näinkään tarkkoihin diagnooseihin päästä, jos potilaan oireet ja viitteet kivun syihin ovat keskenään ristiriitaisia. Oireiden ja tutkimuslöydösten keskinäinen täsmäämättömyys onkin yleistä. Ylikuvantaminen lisää potilaan kannalta tarpeettomia hoitotoimenpiteitä ja terveydenhuollon resurssien epätarkoituksenmukaista käyttöä.

Yksiselitteisesti tehokkaita lääkkeitä ei hermojuurikipuun ole, vaikka mahdollisia toimivia lääkkeitä kivun hallintaan on useita. Hoidossa haasteena on kiputyypin tarkempi erottaminen ja määrittäminen. Kipua aiheuttava vaurio voi olla välilevyssä, hermojuuressa tai jossakin muualla. Kipu voi olla kudostuhosta ja sen vapauttamista nosiseptoreita aktivoivista ja herkistävästä yhdisteistä johtuvaa, hermojen vaurioitumiseen viittaavaa tai jopa keskushermostotason oireilua. Vaurion sijainti voi myös muuttua tautiprosessin aikana. Aina ei potilaan oireille voida määrittää tarkkaa syyperusteista diagnoosia.

Molekyyli-tason mekanismien erottamiseen ei tällä hetkellä ole keinoja potilastyössä. Toistaiseksi on myös epäselvää, olisiko tarkemmasta yksilöllisten kivun syiden määrittämisestä hyötyä potilaan hoidossa. Yksilötasolla hermojuurikivun syyt voivat vaihdella paljonkin. Myös perinnöllisillä riskitekijöillä voi olla osansa siinä, miksi joku kokee kivun voimakkaampana tai paranee hitaammin. Tiedetään myös, että immuunivasteen säätelyalueella on paljon perinnöllistä vaihtelua. Tämän tutkielman rajoissa on jäänyt epäselväksi, onko edellä mainitulla tekijällä osuutta yksilöllisiin eroihin hermojuurikivun syntymekanismeissa, kulussa ja paranemisessa. Mahdollisesti hermojuurikivulle on muitakin syitä kuin mitä tähän menneessä tehdyissä tutkimuksissa on tavoitettu. Mikrotasolla erilaisten välittäjäaineiden yhteisvaikutukset ovat kivun kannalta ratkaisevampia kuin yksittäiset signaalimolekyylien pitoisuudet ja sijainnit. Inflammation ja kivun vuorovaikutus on todellisuudessa monimutkaisempi ja laajempi prosessi kuin mihin pelkistetyt mallit viittaavat. Ihmisellä kivun syntymekanismi poikkeaa eläinkokeiden perusteella laadituista tulkinnoista.

Toistaiseksi hermojuurikivun hoidossa ei ole mekanismitason selektiivisyyttä. Vaikka mahdolliset eri mekanismit alkavatkin vähitellen hahmottua, niiden kliininen todentaminen ja erottaminen on vielä vaikeaa. Ideaalitulanteessa lääkitys kohdentuisi kunkin potilaan kivun patofysiologiaan eikä etiologiaan. Mahdollisia vaikutuskohteita olisi kipumekanismien perusteella useita.

Viime vuosina tutkimuksen kohteena ovat olleet tulehdusvälittäjäaineisiin kohdistuvat biologiset lääkkeet. Tutkimusten näyttö on keskenään ristiriitaista eikä tutkimuksia ole toistaiseksi tehty laajassa

mittakaavassa potilailla. Eniten on tutkittu TNF- $\alpha$ :aan vaikuttavia biologisia lääkkeitä. Näissä mekanismitason oletuksena on vähentää inflammatorista prosessia, jolloin myös kipusignalointi vähenee. Tätä kautta olisi teoreettisesti mahdollista säästää hermosoluja liian voimakkaan depolarisaation aiheuttamalta kuolemalta ja näin mahdollisesti vähentää neuropaattisen kivun kehittymiseen vaikuttavia mekanismeja. Kuitenkin on myös todettu, ettei TNF- $\alpha$  ole ihmisellä ainoa hermojuurikipua selittävä tekijä eikä pelkästään siihen kohdistuva hoito ole riittävän vaikuttavaa laajempaan käyttöön sovellettavaksi. Vaikka osa potilaista saattaa hyötyä TNF- $\alpha$ :n estohoidosta, ryhmä on tarkasti rajattu. Toisaalta TNF- $\alpha$ :n estohoidoilla on myös epätoivottuja vaikutuksia: potilaiden riski infektioihin kasvaa immuniteettia suppressoivalla lääkityksellä. Tämä riski on mahdollisesti vain lyhytaikainen kuten hoitokin.

Neuropaattisen kivun hoitoon on tulevaisuudessa mahdollisesti tulossa myös uusia vaihtoehtoja. Lääkekehittelyssä tällä hetkellä huomio on selektiivisessä natriumkanavien inhiboinnissa. Tiettyjä kanavatyyppisiä estämällä voi mahdollisesti vaikuttaa tarkalleen kipusignalointiin. Selektiivisiä natriumkanavasalpaajia on tutkittu, mutta tarkempia lääkkeitä ei toistaiseksi vielä ole.

Yhtenä merkittävänä haasteena hermojuuripotilaiden hoidossa on sairauden kulun ennustaminen ja myöhemmin hoidon kannalta haasteellisiksi muuttuvien muotojen riittävän aikainen tunnistaminen. Itsestään paranevia tapauksia ei ole syytä hoitaa enempää kuin tälläkään hetkellä, mutta kroonistuvat tapaukset olisi hyvä tunnistaa ja saada tarkemmin kohdistetun hoidon piiriin mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Näin voitaisiin vähentää toistuvien ja kroonistuvien kiputilojen aiheuttamia yhteiskunnallisia ja inhimillisiä kustannuksia. Tämän työn rajoissa on jäänyt epäselväksi, olisiko hermojuurikivun erilaisten mekanismien tarkempi määrittely hyödyllistä ja voisiko se vaikuttaa hoitokeinojen kohdentamisessa. NICE-suosituksen ehdottama hermojuurikivun hoito kivun tyyppin ja voimakkuuden mukaan riippumatta sen ajallisesta kestosta kallistuu tälle kannalle.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen toimivuudella kokonaisuutena ja eri terveydenhuollon ammattilaisten yhteistyöllä on keskeinen rooli tehokkaiden tulosten saavuttamisessa alaselkävivun hoidossa. Monen potilaan kohdalla farmakologisen hoidon sijaan sopivampi hoito löytyy harjoittelusta, kuntoutuksesta, ohjauksesta tai muista lääkkeettömistä keinoista. Psykososiaalisiin tekijöihin puuttuminen on tärkeää. Yhteiskunnallisilla linjauksilla, kuten myönnettävien sairauslomien pituuksilla, työkyvyttömyyskorvauksilla sekä työn sovittamiseen ja työhönpaluun tukemiseen tähtäävillä ratkaisulla voidaan vaikuttaa alaselkävivun aiheuttamiin kustannuksiin ja toisaalta ehkäistä potilaiden sosiaalista syrjäytymistä. Tuki- ja liikuntaelimestön kiputilojen komplisoitumisen

estämiseksi perusterveydenhuollon toimivuuden tulisi olla saumatonta: kullekin potilaalle tulisi löytää sopivin hoito juuri oikealla hetkellä.

Selkäkivun ehkäisy on mainittu merkittävänä hermojuurikipuakin vähentävänä tekijänä myös alaselkäkivun Käypä hoito -suosituksessa. Liikkuva ja yleisesti terveyttä edistävä elämäntapa vähentää selkäsairauksia. Toisaalta monitekijäisyytensä vuoksi alaselkäkivun ehkäisyyn on vaikea löytää yksiselitteisesti toimivia ratkaisuja. Länsimaisessa yhteiskunnassa ennaltaehkäisylle asettaa haasteita sisätiloihin sijoittuva ja istumapainotteiseen paikalla pysyvään työhön perustuva elämäntapa, missä liikkuminen on väistämättä vain jaksottaista. Selkäsairaudet eivät siten näytä vähenevän tulevaisuudessakaan. Selkäkivun ennaltaehkäisyyn liittyy useita avoimiksi jääviä teemoja: Millaiset toimet ja ohjelmat olisivat yhteiskunnallisesti merkittäviä selkäkivun ehkäisyssä ja kuinka niitä integroitaisiin esimerkiksi työ- tai koulumaailman arkeen? Mikä vaikutus lapsuusiän keuhonhallinnalla ja liikkumistottumuksilla on selän kehittymiseen ja onko tällä yhteyttä mahdollisiin myöhemmin puhkeaviin selkäsairauksiin? Voiko aiemman passiivisen elämäntavan mahdollisia selän rakenteita heikentäviä vaikutuksia kumota jonkinlaisella fyysisellä harjoittelulla aikuisiällä ja näin estää mahdollisesti myöhemmin puhkeava selkäkipu? Edellä mainitut kysymykset ovat vain joitakin esimerkkejä ennaltaehkäisyyn liittyen, jotka tämän työn kirjoittamisen parissa nousivat taustamateriaalin yksityiskohdista.

Tämän kirjallisen työn taustamateriaalina käytetty aineisto koostui ajankohtaisista iskiasoireyhtymää ja kivun syntymekanismeja käsittelevistä katsauksista, artikkeleista ja oppikirjoista. Lähdeaineiston heikkous on siinä, että kliinisiä potilaskokeita hermojuurikivun mikrotason mekanismeista on tehty niukasti. Myös alaselkäkivun pitkäaikaisesta kehittymisestä ja ennaltaehkäisystä on rajallisesti näyttöä. Näin ollen laajoja ja yksityiskohtaisia samansuuntaisia linjoja on toistaiseksi hankala osoittaa.

Hermojuurikivun syntymekanismien tarkemman ymmärtämisen myötä nousee esiin kysymys mahdollisista täsmällisen syyperusteisen diagnostiikan hyödyistä. Olisiko hermojuurikipupotilaiden hoito tehokkaampaa, jos yksilölliset kivun syntymekanismit diagnosoitaisiin yksityiskohtaisemmin? Myös korkean riskin potilaiden varhaisen tunnistamisen hyödyt sekä terveydenhuollon resurssien kohdentaminen alaselkäkivun komplisoitumisriskin mukaan nousee esiin mahdollisena kliinisenä tutkimusaiheena. Olisiko kustannustehokkaampaa seuloa vaikeammin oireilevat potilaat tarkemmin kohdennettuun hoitoon jo aikaisemmassa vaiheessa? Entä voisiko tässä olla apua perinnöllisten riskitekijöiden tunnistamisella? Näitäkin asioita otetaan jo hoitopoluissa huomioon, mutta

mahdollisten hoitokäytäntöjen yhä tarkempi määrittely ja diagnosointikeinojen kehittäminen olisi tulevaisuudessakin tutkimisen arvoista.

## LÄHTEET

Adams, M. A., Bogduk, N., Burton, K. & Dolan, P., 2013. The biomechanics of back pain. 3. painos. Lontoo: Churchill Livingstone.

Bogduk, N., 2012. Clinical and Radiological Anatomy of the Lumbar Spine. 5. painos. Lontoo: Churchill Livingstone.

Foster, N.E., Anema, J.R., Cherkin, D., Chou, R., Cohen, S.P., Gross, D.P., Ferreira, P.H., Fritz, J.M., Koes, B.W., Peul, W.C., Turner, J.A., Maher, C.G., Buchbinder, R., Hartvigsen, J., Cherkin, D., Foster, N.E., Maher, C.G., Underwood, M., Tulder, M.V., Anema, J.R., Chou, R., Cohen, S.P., Costa, L.M., Croft, P., Ferreira, M., Ferreira, P.H., Fritz, J.M., Genevay, S., Gross, D.P., Hancock, M.J., Hoy, D., Karppinen, J., Koes, B.W., Kongsted, A., Louw, Q., Öberg, B., Peul, W.C., Pransky, G., Schoene, M., Sieper, J., Smeets, R.J., Turner, J.A. & Woolf, A., 2018. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *The Lancet*, 391(10137):2368–2383.

Genevay, S., Finckh, A., Zufferey, P., Viatte, S., Balagué, F. & Gabay, C., 2012. Adalimumab in acute sciatica reduces the long-term need for surgery: a 3-year follow-up of a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(4):560–562.

Goupille, P., Mulleman, D., Paintaud, G., Watier, H. & Valat, J., 2007. Can sciatica induced by disc herniation be treated with tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade? *Arthritis and rheumatism*, 56(12):3887–3895.

Grönblad M., 2005a. Mistä iskiaskipu johtuu? *Duodecim*, 121(9):964–969.

Grönblad M., 2005b. Välilevyperäinen selkäkipu: Tiedot syntymekanismista auttavat kehittämään diagnostiikkaa ja hoitoa. *Duodecim*, 121(21):2291–2296.

Haanpää, M., 2018a. Neuropaattisen kivun määritelmä ja yleisyys. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen & A. Vainio (toim.) *Kipu (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppoportti.fi](http://www.oppoportti.fi), päivitetty: 30.10.2018, viitattu: 22.2.2019.

Haanpää, M., 2018b. Neuropaattisen kivun oirekuva. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen & A. Vainio (toim.) *Kipu (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppoportti.fi](http://www.oppoportti.fi), päivitetty: 30.10.2018, viitattu: 22.2.2019.

Haanpää, M., 2018c. Tuntoaistin poikkeava toiminta neuropaattisessa kivussa. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen & A. Vainio (toim.) *Kipu (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppoportti.fi](http://www.oppoportti.fi), päivitetty: 30.10.2018, viitattu: 22.2.2019.

Haanpää, M., 2018d. Kivun varoitustehtävä on usein kadonnut neuropaattisessa kivussa. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen & A. Vainio (toim.) *Kipu (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppoportti.fi](http://www.oppoportti.fi), päivitetty: 30.10.2018, viitattu: 22.2.2019.

Haanpää, M., 2018e. Neuropaattisen kivun patofysiologiasta. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen & A. Vainio (toim.) *Kipu (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppoportti.fi](http://www.oppoportti.fi), päivitetty: 30.10.2018, viitattu: 22.2.2019.



- Haro, H., 2014. Translational research of herniated discs: current status of diagnosis and treatment. *Journal of Orthopaedic Science*, 19(4):515–520.
- Hartvigsen, J., Hancock, M.J., Kongsted, A., Louw, Q., Ferreira, M.L., Genevay, S., Hoy, D., Karppinen, J., Pransky, G., Sieper, J., Smeets, R.J. & Underwood, M., 2018. What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet*, 391(10137):2356–2367.
- Hasan, J. & Kutvonen, O., 2008. Milloin avohoitolääkäri tarvitsee ENMG-tutkimusta? *Duodecim*, 124(1):77–84.
- Hämäläinen, M. & Moilanen, E., 2018a. Sytokiinit ja sytokiiniverkosto. Teoksessa H. Ruskoaho, J. Hakkola, R. Huupponen, A. Kantele, E. R. Korpi, E. Moilanen, P. Piepponen, E. Savontaus, O. Tenhunen & K. Vähäkangas (toim.) *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), päivitetty: 3.12.2018, viitattu: 21.9.2019.
- Hämäläinen, M. & Moilanen, E., 2018b. Tuumorinekroositekijä. Teoksessa H. Ruskoaho, J. Hakkola, R. Huupponen, A. Kantele, E. R. Korpi, E. Moilanen, P. Piepponen, E. Savontaus, O. Tenhunen & K. Vähäkangas (toim.) *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), päivitetty: 3.12.2018, viitattu: 21.9.2019.
- Kalso, E., 2018. Kivun farmakologiaa. Teoksessa H. Ruskoaho, J. Hakkola, R. Huupponen, A. Kantele, E. R. Korpi, E. Moilanen, P. Piepponen, E. Savontaus, O. Tenhunen & K. Vähäkangas (toim.) *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), päivitetty: 3.12.2018, viitattu: 21.9.2019.
- Kalso, E. & Kontinen, V., 2018a. Aistimuksesta tuntemukseksi: kipujärjestelmä kokonaisuutena. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen & A. Vainio (toim.) *Kipu (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), päivitetty: 30.10.2018, viitattu: 22.2.2019.
- Kalso, E. & Kontinen, V., 2018b. Kudosvaurio ja perifeeriset nosiseptorit. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen & A. Vainio (toim.) *Kipu (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), päivitetty: 30.10.2018, viitattu: 22.2.2019.
- Kalso, E. & Kontinen, V., 2018c. Hermoston toimintahäiriö kroonisen kivun aiheuttajana. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen & A. Vainio (toim.) *Kipu (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), päivitetty: 30.10.2018, viitattu: 22.2.2019.
- Kalso, E. & Kontinen, V., 2018d. Kipuviestin välittyminen keskushermostossa. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen & A. Vainio (toim.) *Kipu (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), päivitetty: 30.10.2018, viitattu: 22.2.2019.
- Kalso, E. & Kontinen, V., 2018e. Nosiseptiosta kivun kokemiseen. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen & A. Vainio (toim.) *Kipu (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), päivitetty: 30.10.2018, viitattu: 22.2.2019.
- Karppinen, J., Kouri, J., Airaksinen, O. & Seitsalo S., 2008. Iskiaskivun hoito. *Duodecim*, 124(21):2429–36.
- Karppinen, J., Laimi, K., Krüger, L., Kankaanpää, M., Arokoski, J. & Lepistö, P., 2013. Alaselkäpotilaan kliininen tutkimus. Lääkäriin tietokannat. Helsinki: Duodecim. [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi), tarkastettu: 20.6.2013, viitattu: 17.1.2020.

Karppinen, J. & Sundqvist, K., 2016. Pakaran ja lonkanseudun kiputilat. Lääkäriin käsikirja. Helsinki: Duodecim. [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi), tarkastettu: 26.7.2018, viitattu 13.2.2019.

Alaselkäkipu. Käypä hoito -suositus, 2017a. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Fysiatriryhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Duodecim. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi), julkaistu: 05.5.2017, viitattu: 21.9.2019.

Kipu. Käypä hoito -suositus, 2017b. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Anestesiologiyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Duodecim. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi), julkaistu: 22.8.2017, viitattu: 21.9.2019.

Lemmelä, S., Solovieva, S., Shiri, R., Benner, C., Heliövaara, M., Kettunen, J., Anttila, V., Ripatti, S., Perola, M., Seppälä, I., Juonala, M., Kähönen, M., Salomaa, V., Viikari, J., Raitakari, O.T., Lehtimäki, T., Palotie, A., Viikari-Juntura, E. & Husgafvel-Pursiainen, K., 2016. Genome-Wide Meta-Analysis of Sciatica in Finnish Population. *PloS one*. DOI: 10.1371/journal.pone.0163877, viitattu: 14.6.2019.

Malmivaara, A., Pohjolainen, T., Hirvensalo, E. & Jousimaa, J., 2018. Alaselkäkipu. Lääkäriin käsikirja. Helsinki: Duodecim. [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi), tarkastettu: 28.9.2018, viitattu: 11.2.2019.

Meri, S. & Julkunen, I., 2011. Sytokiinit. Teoksessa K. Hedman, T. Heikkinen, P. Huovinen, A. Järvinen, S. Meri & M. Vaara (toim.) *Immunologia (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), julkaistu: 1.4.2011, viitattu: 22.9.2019.

NICE guideline [NG59], 2016. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. Lontoo: National Institute for Health and Care Excellence. [www.nice.org.uk/guidance/ng59](http://www.nice.org.uk/guidance/ng59), julkaistu: 11.2016, viitattu: 3.2.2019.

Nickel, F.T., Seifert, F., Lanz, S. & Maihöfner, C., 2012. Mechanisms of neuropathic pain. *European Neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(2):81–91.

Panagopoulos, J., Hush, J., Steffens, D. & Hancock, M. J., 2017. Do MRI findings change over a period of up to 1 year in patients with low back pain and/or sciatica? A systematic review. *Spine*, 42(7):504–512.

Pohjolainen, T., 2018a. Riskitekijät ja ehkäisy. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen & A. Vainio (toim.) *Kipu (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), päivitetty: 30.10.2018, viitattu: 17.6.2019.

Pohjolainen, T., 2018b. Selkävun syyt. Teoksessa E. Kalso, M. Haanpää, K. Hamunen, V. Kontinen & A. Vainio (toim.) *Kipu (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), päivitetty: 30.10.2018, viitattu: 17.6.2019.

Pohjolainen, T., Karppinen, J. & Malmivaara, A., 2015. Aikuisten alaselkäkipu. Teoksessa J. Arokoski, M. Mikkelsen, T. Pohjolainen, E. Viikari-Juntura (toim.) *Fysiatrinen (e-kirja)*. Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), päivitetty: 4.8.2015, viitattu: 11.2.2019.

Pohjolainen, T., Karppinen, J., Malmivaara, A., Niinimäki, J. & Salmenkivi, J., 2018. Lannerangan rappeumaperäisten välilevy muutosten nimikkeistö yhtenäiseksi. *Lääkärilehti*, 73(48):2861–2865, [laakarilehti.fi](http://laakarilehti.fi), viitattu: 19.6.2019.

Puustjärvi-Sunabacka, K. & Salmi, T., 2015. Perifeerisen hermon vammat ja sairaudet. Teoksessa J. Arokoski, M. Mikkelsen, T. Pohjolainen, E. Viikari-Juntura (toim.) *Fysiatria* (e-kirja). Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), päivitetty: 4.8.2015, viitattu: 10.6.2019.

Sobotta, J., Putz, R., Pabst, R. & Putz, R., 2008. *Sobotta atlas of human anatomy: head, neck, upper limb, thorax, abdomen, pelvis, lower limb*. 14. painos. München: Elsevier/Urban & Fischer.

Soinila, S., 2014. Ääreishermoston sairaudet. Teoksessa S. Soinila & M. Kaste (toim.) *Neurologia* (e-kirja). Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), päivitetty: 8.9.2015, viitattu: 15.6.2019.

Tynninen, O., Paetau, A. & Kalimo, H., 2012. Hermosolujen vauriomekanismit. Teoksessa M. Mäkinen, O. Carpén, V.-M. Kosma, V.-P. Lehto, T. Paavonen & F. Stenbäck (toim.) *Patologia* (e-kirja). Helsinki: Duodecim. [www.oppiportti.fi](http://www.oppiportti.fi), julkaistu: 1.3.2012, viitattu: 15.9.2019.

Valat, J., Genevay, S., Marty, M., Rozenberg, S. & Koes, B., 2010. Sciatica. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*. 24(2):241–252.

Vardeh, D., Mannion, R. J., Woolf, C. J., 2016. Toward a mechanism-based approach to pain diagnosis. *The Journal of Pain: official journal of the American Pain Society*, 17(9 Suppl):T50–T69.