

# Krooniseen kipuun liittyvien aivomuutosten kuvantaminen

Akuutti kipu on ihmisen selviytymisen kannalta välttämätön varoitussignaali, mutta kroonistuessaan kipu menettää alkuperäisen hyödyllisen tarkoituksensa ja aiheuttaa tarpeetonta kärsimystä ja mittavia kansantaloudellisia menetyksiä. Modernit aivokuvantamismenetelmät ovat mahdollistaneet kipuun liittyvien toiminnallisten ja rakenteellisten aivomuutosten objektiivisen havainnoinnin. Viimeaikaisten tutkimusten mukaan krooniseen kipuun ei liity pelkästään akuuttia kipua käsittelevien alueitten poikkeavan voimakasta tai pitkittyntä toimintaa vaan kullekin kiputilalle tyypillisten aivoverkoston aktivoitumista, aivokuoren muovautumismuutoksia sekä harmaan aineen paikallista vähentymistä useilla aivoalueilla. Krooniseen kipuun liittyvien aivomuutosten avulla voidaan paremmin ymmärtää erilaisten kroonisten kiputilojen mekanismeja, mikä on edellytys kroonisten kiputilojen diagnostiikalle sekä tehokkaiden hoito- ja kuntoutusmenetelmien kehittämiseksi.

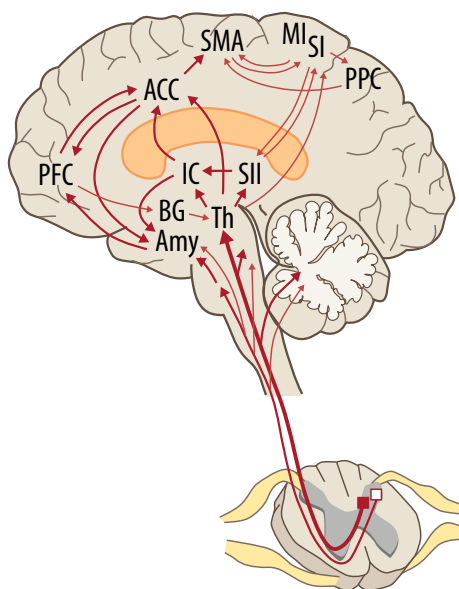
**Akuutti kipu** on ihmisen selviytymiselle välttämätön varoitussignaali ja samalla yleisin oire, joka tuo potilaan lääkärin vastaanotolle (1). Krooninen kipu on menettänyt merkityksensä varoituksena eikä enää edesauta selviytymistä. Krooninen kipu heikentää elämänlaatua ja aiheuttaa kärsimystä. Se aiheuttaa yhteiskunnalle taloudellisia menetyksiä hoitokustannusten ja ennen kaikkea menetetyn työpanoksen muodossa. Vuosina 2002–2003 tehdyssä Pain in Europe -tutkimuksessa arvioitiin, että Suomessa 19 % asukkaista kokee jossakin elämänsä vaiheessa kroonista kipua. Ruotsissa kroonisen kivun aiheuttamien kustannusten määräksi vuonna 2003 arvioitiin 8,9 miljardia euroa (2).

Aivokuvantamismenetelmien tekninen kehitys mahdollistaa kipuun liittyvien aivo-

toimintojen mittaamisen kallon ulkopuolelta. Aivojen rakenteelliset ja toiminnalliset muutokset eri kiputilojen yhteydessä auttavat ymmärtämään näitten kiputilojen patofysiologiaa sekä auttavat kiputilojen luokittelussa ja diagnostiikassa. Lisäksi uusi tieto kroonisen kivun hermostollisista mekanismeista on jo vaikuttanut krooniseen kipuun ja sen hoitoon asennoitumiseen. Kivun kroonistumiseen liittyvien keskushermostomekanismien parempi ymmärtäminen on myös edellytys tehokkaiden hoitomenetelmien kehittämiseksi.

## Aivojen kipualueet

**KUVA 1** esittää kaavamaisesti keskushermoston kipujärjestelmän. Vapaat kipuhermopäätteet aistivat mahdollisesti kudostuhoa aiheutta-



**KUVA 1.** Aivojen kipuverkosto (5). SI = primaarinen tuntoaivokuori, SII = sekundaarinen tuntoaivokuori, MI = primaarinen liikeaivokuori, ACC = anteriorinen singulaarinen aivokuori, IC = insula, PFC = prefrontaalinen aivokuori, Th = talamus, BG = tyvitumakkeet, Amy = amygdala

van ärsykkeen ja kuljettavat hermoimpuls-  
sin perifeerisiä A-delta- ja C-säikeitä pitkin  
selkäytimen takasarveen (kasvojen alueelta  
aivorungon tumakkeisiin), jossa kipusäikeet  
muodostavat ensimmäisen synapsin. Selkäyti-  
men kipuimpulsseja välittävät hermosolut  
muodostavat spinotalaamisen radan, joka kul-  
jettaa kipusignaalit talamukseen ja sitä kautta  
lukuisille eri aivokuorialueille. Kipuimpuls-  
sit kulkeutuvat aivokuorelle myös muita nouse-  
via kipuratoja pitkin aivorungon tumakkeiden  
kautta, ohittaen talamuksen. Samanaikaisesti  
ääreishermostosta nousevien impulssien kans-  
sa keskushermoston laskevat säätelyjärjestel-  
mät vaikuttavat hillitsevästi ja kiihdyttävästi ki-  
pusignaalien välitykseen selkäytimen ja ylempien  
väliasiemien tasolla. Useat eri aivokuoren  
alueet osallistuvat kipuaistimuksen käsittelyyn  
ja ovat yhteydessä toisiinsa muodostaen kipu-  
verkoston. On kuitenkin huomattava, että ver-  
koston osaset ovat mukana muissakin aivojen  
toiminnoissa kuin kivussa.

Syväelektrodirekisteröinnit ovat varmis-  
taneet, että aivojen tärkeimmät kipualueet,  
insula ja singulaarinen aivokuori aktivoituvat  
samanaikaisesti jo noin 120–195 ms kipuär-  
sykkeen jälkeen (3). Muita tärkeitä akuutin  
kivun yhteydessä aktivoituvia aivoalueita ovat  
somatosensoriset aivokuoret, frontaalinen,  
prefrontaalinen ja parietaalinen aivokuori,  
thalamus, striatum ja mantelitulmake (4, 5).  
Nykykäsityksen mukaan kivun tietoinen ko-  
kemus syntyy useitten eri aivoalueitten vuoropuhelun  
seurauksena, ja muista aistimodali-  
teeteista poiketen ei ”primaarista” kipualuetta  
ole toistaiseksi löydetty. Lähimpänä tällaista  
aluetta lienee posteriorinen insula, jonka tär-  
keää roolia kivunkäsittelyssä vahvistavat vii-  
meaikaiset tutkimukset: aivokuorialueista  
ainoastaan posteriorisen insulan ja sekundaarisen  
tuntoaivokuoren sähköinen stimulaatio aiheutti  
kipukokemuksen, ja posteriorisessa insulassa  
sijainnut epileptinen pesäke aiheutti epileptisen  
purkauksen yhteydessä kipukokemuksen (6, 7).  
Lisäksi syväelektrodimitaus osoitti, että  
posteriorisen insulan aktiivisuus korreloi laserärsy-  
kkeellä aiheutetun kivun voimakkuuteen (8).

## Aivokuvantamismenetelmät

Aivojen kipuverkoston aktivoitumista voidaan  
tutkia paikallisiin verenvirtaus- tai aineen-  
vaihduutamuutoksiin perustuvilla aivoku-  
vantamismenetelmillä kuten toiminnallisella  
magneettikuvauksella (fMK) ja positroni-  
emissiotomografialla (PET) sekä hermosolu-  
jen sähkömagneettisia signaaleja mittaavilla  
menetelmillä kuten magnetoenkefalografialla  
(MEG) ja elektroenkefalografialla (EEG) (5).  
PET:llä on mahdollista mitata myös välittä-  
jäainejärjestelmien kuten opioidi- ja dopa-  
miinijärjestelmän toimintaa (9). Mainittujen  
kuvantamismenetelmien lisäksi transkraniaa-  
lista magneettistimulaatiota (TMS) voidaan  
käyttää kivun keskushermostomekanismien  
tutkimuksessa sekä kroonisen kivun neuro-  
modulaatiohoidossa.

## Krooninen kipu

Kroonisella kivulla tarkoitetaan kipua, joka  
pitkittyy yli kudonvaurioiden paranemiseen  
tarvittavan ajan (3–6 kuukautta). Määritelmä  
sisältää laveutensa vuoksi hyvinkin erilaisia  
kiputiloja (1). Kipu jaotellaan kudonvaurio-  
kipuun, hermovauriokipuun ja idiopaattiseen  
eli syntymekanismiltaan tuntemattomaan ki-  
puun. Nivelrikkokipu on esimerkki kroonisesta  
kudonvauriokivusta. Hermovauriokipu, joka  
aiheutuu somatosensorisen hermojärjestel-  
män vauriosta, jaetaan edelleen perifeeriseen  
ja sentraaliseen kipuun. Perifeerisen hermo-  
vauriokivun tavallisia syitä ovat ääreisher-  
mojen ja hermojuurien vauriot, kuten diabeetti-  
nen neuropatia. Sentraalinen hermovaurioki-  
pu, jossa vauriokohta on selkäytimessä tai ai-  
voissa, on useimmiten aivoverenkiertohäiriön,  
selkäydinvamman, tai MS-taudin aiheuttama.  
Monissa yleislääkärin vastaanotollaan kohtaa-  
missa kroonisissa kiputiloissa kivun syntyme-  
kanismi on huonosti tunnettu. Tällaisia tiloja  
ovat esimerkiksi fibromyalgia, monimuotoi-  
nen paikallinen kipuoireyhtymä (CRPS), ärty-  
vän suolen oireyhtymä ja vulvodinia. Krooni-  
nen kipu voi olla myös kudonvaurio- ja hermo-  
vauriokivun yhdistelmä, kuten syöpäkivussa.  
Puhtaasti psyykkisistä tekijöistä aiheutuva

krooninen kipu on harvinaista, mutta psyykkiset tekijät vaikuttavat kroonisen kivun kehittymiseen ja krooninen kipu itsessään vaikuttaa psyykkiseen sairastavuuteen. Kroonisten kiputilojen diagnosointi on haasteellista ja tukeutuu pääasiassa potilaan omaan oirekuvaukseen. Pelkkä kliininen tutkimus ei useinkaan riitä varmistamaan esimerkiksi hermovauriokivun diagnoosia. Apuna käytetään objektiivisiä mittausten menetelmiä, kuten herätevastetutkimuksia ja kvantitatiivista tuntokynnysmittausta, mutta uusia mittausten menetelmiä kaivattaisiin (1). Varhainen ja tarkka diagnoosi on tärkeä, jotta hoito kyettäisiin aloittamaan riittävän aikaisessa vaiheessa ja kohdistamaan oikein.

Kroonisen kivun hoidon tulisi kohdistua ensisijaisesti taustalla olevaan sairauteen. Vaikka kivun aiheuttava sairaus olisikin tiedossa, kuten talamusinfarktinkin aiheuttama talaaminen kipu (sentraalinen hermovauriokipu), tuntemattomien patofysiologisten mekanismien vuoksi tällainen kiputila on poikkeuksellisen vaikeahoitoinen. Koska monen kroonisen kiputilan hermostollinen perusta on tuntematon, kipulääkitys tai muu kipua lievittävä hoito ei välttämättä kohdistu kipua ylläpitävään mekanismiin. Vaikeiden pitkäaikaisten kiputilojen hoidossa parhaat tulokset on saavutettu moniammatillisen kuntoutuksen ja yksilöllisen lääkehoidon turvin. Kuitenkin moni krooninen kipupotilas jää ilman tehokasta kivunlievitystä.

## Aivoaktivaatiot kroonisessa kivussa

Krooniseen kipuun liittyviä aivoaktivaatioita on tutkittu 1990-luvulta alkaen, jolloin PET-tutkimukset osoittivat, että kroonisesta perifeerisestä hermovauriokivusta kärsivillä potilailla talamuksen paikallinen verenkierto oli kivun aikana heikentynyt kivuttomaan tilanteeseen verrattuna (10).

Paljon käytetty tapa lähestyä kroonisen kivun aivomekanismeja on ollut kokeellisen kipuärsyksen aiheuttamien aivoaktivaatioiden vertailu kroonisten kipupotilaiden ja terveiden verrokkien välillä. Aivojen verenkiertomuutoksiin perustuvat menetelmät kuten fMK ja PET osoittivat monissa etiologialtaan

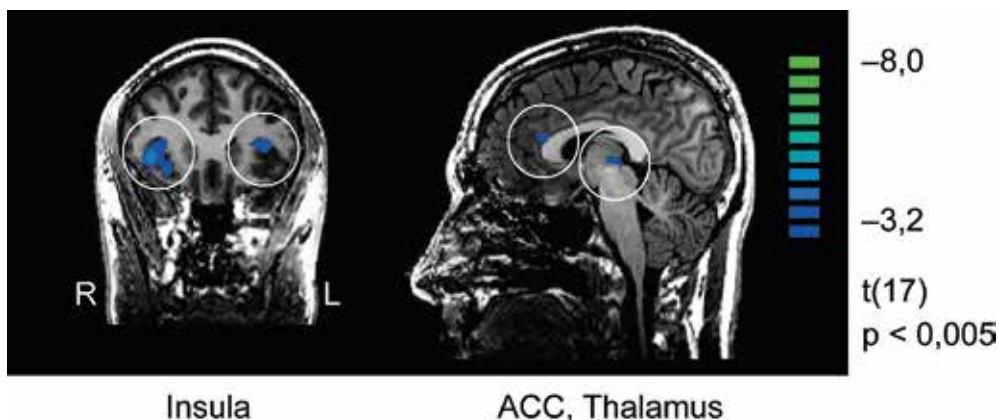
## YDINASIA

- ▶ Aivokuvantamismenetelmien avulla aivojen rakennetta ja toimintaa voidaan objektiivisesti mitata entistä tarkemmin.
- ▶ Krooniseen kiputilaan liittyvät aivomuutokset voivat olla joko taudin perusmekanismiin tai pitkittyneeseen kipuun itseensä liittyviä.
- ▶ Aivokuvantaminen voi tulevaisuudessa auttaa kroonisten kiputilojen diagnostiikassa ja kuntoutuksessa sekä lääke- ja neuromodulaatiohoitojen suunnittelussa.

epäselvissä kiputiloissa, kuten epätyypillisessä kasvokivussa, ärtyvän suolen oireyhtymässä ja fibromyalgiassa, paikallisen verenkierron lisääntymistä hermosolutoiminnan kiihtymisen merkinä kivun käsittelyyn osallistuvilla aivoalueilla kuten insulassa ja anteriorisella singulaarisella aivokuorella (11, 12). Tämän syyksi ehdotettiin kipujärjestelmän lisääntynyttä fasilitaatiota tai vaihtoehtoisesti heikentynyttä inhibitiota, johon sopisi välittäjäaine-PET-tutkimuksissa havaittu heikentynyt dopamiinijärjestelmän toiminta (9). Kroonisilla selkäkipu- tai nivelrikkopotilailla kokeellisen kipuärsyksen aiheuttamat aivoaktivaatiot eivät toisaalta eronneet terveiden verrokkien vastaavista (13, 14). Omassa tutkimuksessamme (KUVA 2) havaitsimme, että sentraalisesta hermovauriokivusta kärsivillä potilailla kokeellisen kuumakivun aiheuttama hermosolutoiminta keskeisillä kivunkäsittelyalueilla (insula ja anteriorinen singulaarinen aivokuori) oli heikentynyt terveisiin verrokkeihin verrattuna (15).

Vaikuttaa siltä, että kroonisten kipupotilaiden aivojen kipuverkoston reagointi kokeelliseen akuuttiin kipuärsykkeeseen on muuntunut, mutta muutokset eroavat merkittävästi erityyppisten kroonisten kipupotilasryhmien välillä.

Laajassa meta-analyysissä verrattiin kokeellisen kipuärsyksen terveille verrokeille aiheuttamia aivoaktivaatioita (68 tutkimusta) klinisiin kiputiloihin liittyviin aivoaktiva-



**KUVA 2.** Kokeellisen kuumakivun aiheuttama hermosoluaktivaatio kroonisesta kivusta kärsivillä potilailla verrattuna terveisiin verrokkeihin (15). Potilaiden hermosolutoiminta oli heikentynyt insulan molemmilla puolilla, anteriorisella singulaarisella aivokuorella (ACC) sekä talamuksessa (siniset alueet).

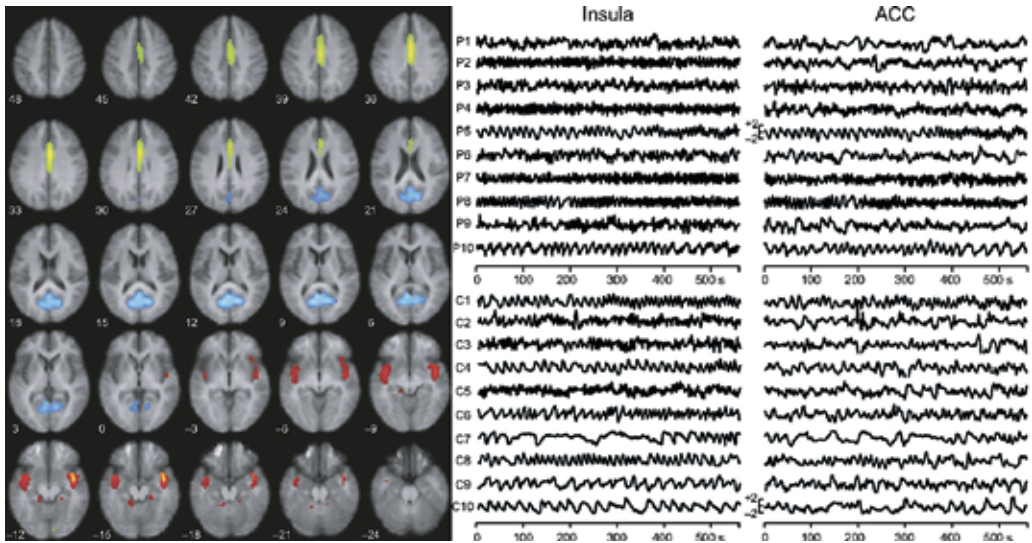
tioihin (30 tutkimusta). Terveillä verrokeilla havaittiin useammin somatosensorisen ja anteriorisen singulaarisen aivokuoren sekä talamuksen aktivaatioita, kun taas kliinisiin kiputiloihin (neuropaattisia ja ei-neuropaattisia) liittyi useammin frontaalisen aivokuoren aktivaatioita (5). Toinen meta-analyysi osoitti, että insula aktivoitui anteriorisemmin kliinisisissä kiputiloissa kuin terveillä verrokeilla kokeellisen kivun aikana (16). Toisin sanoen kokeellinen kipu aktivoi terveiden henkilöiden aivoja ainakin osittain eri tavoin kuin krooninen kipu kipupotilaiden aivoja.

Aivokuoren aktivoitumista kokeelliseen kipuun voidaan tutkia myös EEG:llä ja MEG:llä mittaamalla laserherätevasteita (laser evoked potentials, LEPs ja laser evoked fields, LEFs). Terveillä koehenkilöillä LEP:ien voimakkuus heijastaa ärsyksen ja koetun kivun voimakkuutta (17, 18). LEP:ien ja koetun kivun voimakkuuden välillä ei kuitenkaan havaittu suoraa yhteyttä kipupotilailla, joilla kivun aistiminen oli häiriintynyt. Sen sijaan vaimentuneet herätevasteet viittaavat spinotalaamisen radan vaurioon ja voivat siten auttaa hermovauriokivun diagnosoissa (19, 20). Kaikilla hermokipupotilailla vaurio ei kuitenkaan ole spinotalaamisessa radassa vaan sen yläpuolella aivoissa: omassa MEG-tutkimuksemme totesimme, että toistuvista herpesvirusinfektioista kärsivien kroonisten kipupotilaitten

aikaisimmat aivokuoren laserherätevasteet eivät olleet vaimentuneet, mikä näillä potilailla viittasi ehjään spinotalaamiseen rataan (Kirveskari ym., julkaisematon havainto). Insulan toiminta oli kuitenkin poikkeavaa (15).

Tuore lähestymistapa kivun tutkimukseen on lepotilan aikainen spontaanin aivotoiminnan mittaaminen toiminnallisella magneettikuvauksella (fMK, resting state fMRI). Menetelmässä koehenkilöillä ei ole tiettyä tehtävää eikä hänelle esitetä ulkoisia ärsyksiä, joten se sopii hyvin spontaanin, jatkuvan kivun tutkimukseen. Selkäkipupotilailla tällainen tutkimus osoitti, että selkäkipun äkillinen koveneminen aktivoi samoja kipualueita kuin terveilläkin ihmisillä, mutta jatkuva krooninen spontaanikiipu aktivoi otsalohkon aluetta prefrontaalilla aivokuorella (13). Sama tutkimusryhmä osoitti äskettäin seurantatutkimuksessaan, että potilailla, joiden akuutti selkäkipu muuttuu krooniseksi, kivun aikainen ”normaali” aktivaatioverkosto vaihtaa paikkaa otsalohkon alueelle (21). Omassa lepotilan aikaisessa fMK-tutkimuksemme osoitimme, että rankaperäisestä kroonisesta kivusta kärsivien potilaiden insula ja singulaarinen aivokuori toimivat poikkeavan nopeilla taajuuksilla (KUVA 3) ja näitten välinen yhteys oli heikompi kuin terveillä koehenkilöillä (22).

On mahdollista, että tällaiset taajuus- ja konnektiivisuusmuutokset heijastavat poti-



**KUVA 3.** Levonaikaista spontaania hermosolutoimintaa tarkasteltiin kolmella aivoalueella: insulan molemmilla puolilla (punainen), anteriorisella singulaarisella aivokuorella (ACC, vihreä) ja praecuneuksessa (sininen) (vasen). Noin kymmenen minuutin jakso levonaikaista spontaanitoimintaa oli insulassa ja ACC:lla nopeataajuisempaa kroonisesta kivusta kärsivillä potilailla (P1–10), kuin terveillä verrokeilla (C1–10). Praecuneuksen rytmäinen toiminta ei eronnut ryhmien välillä (22) (oikea).

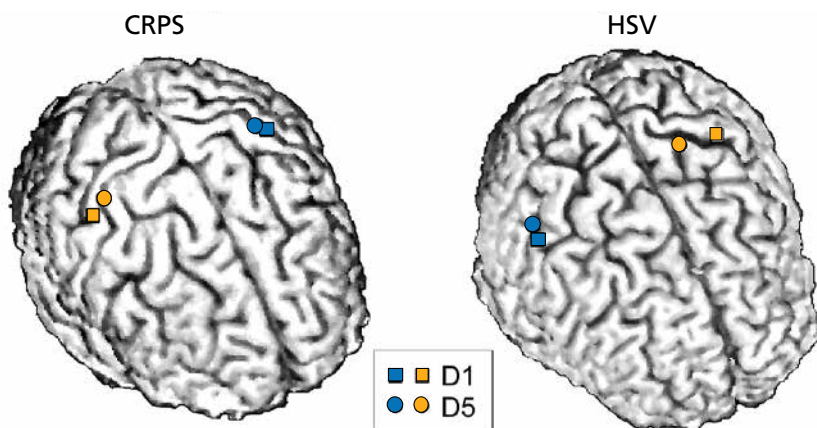
laiden kokemaa jatkuvaa kipua. Jos käy ilmi, että nämä muutokset ovat erilaisia erityyppisissä kroonisissa kiputiloissa, saattaisi kivun aikaisen aivojen spontaanin toiminnan rekisteröiminen olla keino tunnistaa erilaisten kiputilojen ”biomarkkereita”, päästä lähemmäs kroonisten kiputilojen biologisia mekanismeja sekä jopa ennustaa, kenellä kroonisen kivun kehittymisen riski on suurentunut (21, 23). Tällaisten biomarkkerien tunnistaminen olisi tärkeää kehiteltäessä uusia lääke- tai muita hoitomuotoja kroonisille kipupotilaille.

### Liike- ja tuntoaivokuoren muovautuvuus kroonisessa kivussa

Ahkeran harjoittelun (esimerkiksi viulunsoitto) on todettu aiheuttavan toistuvien keskushermostoon saapuvien impulssien välityksellä tuntoaivokuoren edustusalueiden uudelleenmuovautumista (24). Poikkeavat, esimerkiksi kroonisen kivun tai dystonian aiheuttamat impulssit voivat aiheuttaa niin sanottua maladaptiivista uudelleenmuovautumista (25). Amputaation jälkeisestä aavesärystä kärsivillä potilailla tuntoaivokuoren kehon edustusalueiden

koon muutos korreloi kivun voimakkuuteen: mitä voimakkaampaa kipua potilaat raportoivat, sitä laajemmat olivat edustusalueiden muutokset (25). Oma tutkimuksemme osoitti, että kroonisesta kivusta kärsivien CRPS-potilaiden kipeää raajaa vastaavan edustusalueen koko tuntoaivokuorella oli kutistunut (18, 26). Vastaavia muutoksia on havaittu rannakanavaoireyhtymässä, kroonisessa selkävivussa sekä toistuviin virusinfektioihin liittyvässä kroonisessa kivussa (27). Vaikka yksi selitys edustusalueitten kutistumiselle on kipeän raajan liikkumattomuus, viittaa muovautuvuusmuutosten esiintyminen monissa erilaisissa kiputiloissa siihen, että krooninen kipu voi etiologiasta riippumatta aiheuttaa tuntoaivokuoren muovautuvuutta (KUVA 4).

Tuntoaivokuoren muutokset saattavat olla palautuvia: edustusalueet normalisoituivat CRPS-potilailla, joiden kiputila parantui (28). Sen sijaan CRPS-potilailla, joiden kipu säilyi 2–5 vuoden seuranta-aikana ennallaan, kipeän käden edustalue pysyi pienentyneenä (18). Vaikka emme vielä ymmärrä, miten edustusalueet muuntuvat kroonisen kivun yhteydessä, on esitetty, että kipuimpulssit kilpailevat



**KUVA 4.** Peukalon (D1, neliöt) ja pikkusormen (D5, pallot) edustusalueet tuntoaivokuorella kahdella potilaalla, jotka kärsivät kroonisesta kivusta yläraajan alueella. Mustat symbolit vastaavat kipeää ja valkoiset tervettä yläraajaa. Kummallakin potilaalla kipeää kättä vastaava peukalon ja pikkusormen edustusalueitten välinen etäisyys (D1–D5) oli kutistunut tervettä kättä vastaavaan etäisyyteen verrattuna (18, 27). CRPS = monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä, HSV = herpes simplex -virusinfektioon liittyvä kipu

tuntoimpulssien kanssa samoista yhteyksistä selkäytimessä tai aivoissa. Jatkuva kipu johtaisi tuntoimpulssien projektioalueen pienenemiseen tuntoaivokuorella, ja tämä puolestaan johtaisi kosketusaistin erottelukyvyn heikkenemiseen. Tätä tulkintaa tukee fMK-tutkimus, jossa CRPS-potilaiden tuntoaivokuoren edustusalueen koko suureni ja kahden pisteen erottelukyky parani, kun kivun määrä väheni (29).

Muovautuvuusmuutoksia kroonisen kivun yhteydessä on havaittu tuntoaivokuoren lisäksi myös liikeaivokuorella magneettistimulaatiotutkimuksissa (TMS) (30). Tämä ei ole yllättävää, sillä tunto- ja liikeaivokuori ovat jatkuvassa vuorovaikutuksessa. Menetelmät, jotka tähtäävät aivokuoren muovautuvuusmuutosten normalisoimiseen, voisivat olla tehokkaita kroonisen kivun hoidossa. Kosketus- ja asentotuntoaistia parantavien harjoitteiden, peiliterapian sekä mielikuvaharjoittelun onkin osoitettu normalisoivan aivokuoren muutoksia ja vähentävän kroonisiin kiputiloihin liittyvää kipua (29, 31). Nämä menetelmät perustuvat mahdollisesti siihen, että normaalit periferiasta tuntoaivokuorelle kulkevat kosketus- ja asentotuntoimpulssit lisääntyvät ja saavat

1512

siten ”kilpailuedun” kipuiimpulssiin nähden.

### Krooniseen kipuun liittyvät rakenteelliset muutokset

Aivojen harmaan aineen paikallista määrää mittaavat magneettikuvaukseen perustuvat menetelmät ovat osoittaneet aivojen harmaan aineen vähentyvän useilla kroonisesta kivusta kärsivillä potilasryhmillä, kuten kroonisesta selkäkivusta, kroonisesta päänsärystä tai fibromyalgiasta kärsivillä potilailla (32, 33, 34). Eri kroonisiin kiputiloihin liittyviä harmaan aineen muutoksia on havaittu eri aivoalueilla, mutta säännöllisimmin vähentymistä on havaittu insulassa, anteriorisella singulaarisella aivokuorella ja orbitofrontaalaisella aivokuorella. Koska orbitofrontaalinen ja anteriorinen singulaarinen aivokuori ovat osa laskevaa antinosiseptiivistä järjestelmää, on esitetty, että harmaan aineen vähentyminen näillä alueilla voi huonontaa kipuiimpulssien hillintää ja siten ylläpitää kroonista kipua (35).

Koska valtaosa tähänastisista tutkimuksista on ollut poikkileikkaustutkimuksia, ei voida varmuudella sanoa, onko harmaan aineen vähentyminen kroonisen kivun syy vai seuraus. Kuitenkin tutkimus nivelrikkopotilailla osoitti, että mikäli krooninen nivelrikkokipu parantui proteesileikkauksen myötä, harmaan

aineen määrä aivokuorella normalisoitui (36). Ainakin näillä potilailla harmaan aineen vähentymisen voidaan päätellä johtuneen kroonisesta kivusta. Tarkka mekanismi harmaan aineen vähentymisen taustalla on toistaiseksi tuntematon, mutta mahdollisia selityksiä ovat neuronien tai tukisolujen pienentyminen, solujen atrofia tai synapsien määrän väheneminen (35).

## Lopuksi

Aivokuvantamismenetelmien avulla voidaan objektiivisesti mitata krooniseen kipuun liittyviä keskushermoston toiminnan ja rakenteen muutoksia. Osa muutoksista on spesifisiä tietyille kiputiloille, osa vaikuttaa aiheutuvan kroonisesta kivusta ja osa saattaa puolestaan ylläpitää kroonista kipua. Jo nyt on havaittu, että kun kipu kroonistuu, siihen liittyy paitsi toiminnallisia myös rakenteellisia aivomuutoksia, mikä korostaa akuutin kivun nopean ja tehokkaan hoidon tärkeyttä. Voimme toivottavasti tulevaisuudessa aivokuvantamisen avulla paremmin ymmärtää erilaisten kiputilojen taustalla olevia neurofysiologisia mekanismeja. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että tietyt keskushermoston muutokset ovat ainakin osittain palautuvia ja että tietyt muutosten normalisointiin tähtäävät kuntoutusmenetelmät voivat vähentää kipua. Jo nykyisin mekanismiperusteista luokittelua tehdään esimerkiksi laserherätevasteilla, joilla voidaan objek-

tiivisesti todeta spinotalaamisen radan vaurio, vahvistaa hermovauriokivun diagnoosi ja siten kohdistaa esimerkiksi neurokirurginen liikeaivokuoren stimulaatiohoito siitä todennäköisimmin parhaiten hyötyville. Tulevaisuudessa lepotilan aikainen spontaanin aivotoiminnan fMK ja objektiivinen muovautuvuusmuutosten toteaminen EEG:llä ja MEG:llä saattavat auttaa kiputilojen diagnostiikassa ja jopa kivun kehittymisen ennustamisessa.

Kun krooniseen kipuun liittyvät keskushermostomekanismit ymmärretään paremmin, voidaan mekanismiperusteisesti valita hoitolinjat, joka tähtää muutosten normalistamiseen lääkehoidon, kuntoutuksen tai neuromodulaation avulla. TMS ja liikeaivokuoren neurokirurginen stimulaatiohoito ovat esimerkkejä tehokkaista keinoista, jotka valikoituissa potilasryhmissä vaikuttavat suoraan keskushermostomuutoksiin. ■

### NUUTTI VARTIAINEN, LT

Central Integration of Pain in Humans (NeuroPain)  
Lyon Neuroscience Research Center, Lyon, Ranska  
O.V. Lounasmaa -laboratorio  
Aalto-yliopiston teknillinen korkeakoulu  
Espoo

### NINA FORSS, dosentti

O.V. Lounasmaa -laboratorio  
Aalto-yliopiston teknillinen korkeakoulu, Espoo  
HYKS, neurologian klinikka  
Helsingin yliopisto, neurotieteiden osasto

### SIDONNAISUUDET

Nuutti Vartiainen: Apuraha (Fondation Neurodis, Jane ja Aatos Erkon säätiö, Pohjois-Savon Lääkäriyhdistys, Suomen lääketieteen säätiö)

Nina Forss: Ei sidonnaisuuksia

## Summary

### Imaging of brain changes in chronic pain

Modern methods of brain imaging have enabled objective measurements of functional and structural brain changes associated with chronic pain conditions. According to recent investigations, chronic pain is not only associated with abnormally strong or prolonged activity of regions processing acute pain, but also with activation of brain networks that are characteristic for each pain state, changes in cortical remodeling, as well as local reduction of grey matter in several regions of the brain. Brain changes associated with chronic pain facilitate the understanding of mechanisms of various chronic pain conditions.

## KIRJALLISUUTTA

1. Kalso E, Haanpää M, Vainio A, toim. Kipu. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009.
2. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Methods of treating chronic pain – a systematic review. Tukholma: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) 2006.
3. Frot M, Mauguière F, Magnin M, Garcia-Larrea L. Parallel processing of nociceptive A-delta inputs in SII and midcingulate cortex in humans. *J Neurosci* 2008;28:944–52.
4. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain: a review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 2000;30:263–88.
5. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463–84.
6. Mazzola L, Isnard J, Peyron R, Mauguière F. Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain* 2012;135:631–40.
7. Isnard J, Magnin M, Jung J, Mauguière F, Garcia-Larrea L. Does the insula tell our brain that we are in pain? *Pain* 2011;152:946–51.
8. Frot M, Magnin M, Mauguière F, Garcia-Larrea L. Human SII and posterior insula differently encode thermal laser stimuli. *Cereb Cortex* 2007;17:610–20.
9. Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Martikainen IK, ym. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharmacol* 2004;500:187–92.
10. Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P, Ingvar M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995;63:225–36.
11. Derbyshire SW, Jones AK, Devani P, ym. Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1166–72.
12. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333–43.
13. Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, ym. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci* 2006;26:12165–73.
14. Parks EL, Geha PY, Baliki MN, Katz J, Schnitzer TJ, Apkarian AV. Brain activity for chronic knee osteoarthritis: dissociating evoked pain from spontaneous pain. *Eur J Pain* 2011;15:843.e1–14.
15. Vartiainen N, Kallio-Laine K, Hlushchuk Y, ym. Changes in brain function and morphology in patients with recurring herpes simplex virus infections and chronic pain. *Pain* 2009;144:200–8.
16. Schweinhardt P, Glynn C, Brooks J, ym. An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients. *Neuroimage* 2006;32:256–65.
17. Treede RD, Lorenz J, Kunze K, Bromm B. Assessment of nociceptive pathways with laser-evoked potentials in normal subjects and patients. Kirjassa: Bromm B, Desmedt JE, toim. Pain and the brain. Advances in pain research and therapy. New York: Raven Press 1995, s. 377–92.
18. Vartiainen NV, Kirveskari E, Forss N. Central processing of tactile and nociceptive stimuli in complex regional pain syndrome. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2380–8.
19. Garcia-Larrea L, Convers P, Magnin M, ym. Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain* 2002;125:2766–81.
20. Valeriani M, Pazzaglia C, Cruccu G, Truini A. Clinical usefulness of laser evoked potentials. *Neurophysiol Clin* 2012;42:345–53.
21. Hashmi JA, Baliki MN, Huang L, ym. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain* 2013;136:2751–68.
22. Malinen S, Vartiainen N, Hlushchuk Y, ym. Aberrant temporal and spatial brain activity during rest in patients with chronic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:6493–7.
23. Tracey I. Can neuroimaging studies identify pain endophenotypes in humans? *Nat Rev Neurol* 2011;7:173–81.
24. Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 1995;270:305–7.
25. Flor H, Elbert T, Knecht S, ym. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995;375:482–4.
26. Juottonen K, Gockel M, Silén T, Hurri H, Hari R, Forss N. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2002;98:315–23.
27. Vartiainen N, Kirveskari E, Kallio-Laine K, Kalso E, Forss N. Cortical reorganization in primary somatosensory cortex in patients with unilateral chronic pain. *J Pain* 2009;10:854–9.
28. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birkleiner F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 2004;63:693–701.
29. Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, ym. Sensorimotor retuning in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol* 2005;57:425–9.
30. Krause P, Förderreuther S, Straube A. TMS motor cortical brain mapping in patients with complex regional pain syndrome type I. *Clin Neurophysiol* 2006;117:169–76.
31. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain* 2009;132:1693–710.
32. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, ym. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24:10410–5.
33. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, ym. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 2005;65:1483–6.
34. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 2007;27:4004–7.
35. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008;137:7–15.
36. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci* 2009;29:13746–50.