

Laura Mustonen ja Hanna Harno

Mitä olemme oppineet neuropaattisen kivun synnystä?

Neuropaattinen kipu eli hermovauriokipu koskettaa 7–10 %:a maailman väestöstä ja on usein hankala-hoitoista. Jo varhaisella keskiajalla ymmärrettiin hermovaurioiden aiheuttavan tuntohäiriöitä ja kipua. Nykyään neuropaattisen kivun biologisia mekanismeja tunnetaan jo varsin paljon ja kliininen kuva on tarkentunut. On kuitenkin epäselvää, miksi sama hermovaurio kipeytyy vain osalla potilaista ja miksi heilläkin esiintyy varsin suurta vaihtelua kivun luonteessa. Koska yli puolet jää vaille riittävää apua nykyisin lääkehoidoin, tarve neuropaattisen kivun hoidon kehittämiseksi on suuri. Tulevaisuudessa tutkimuksen haasteena on parantaa neuropaattisen kivun mekanismien tunnistamista yksilötasolla, mikä helpottaisi hoidon kohdentamista ja uusien hoitomuotojen kehitystä.

Neuropaattinen kipu on määritelmänsä mukaisesti kipua, joka johtuu somato-sensorisen järjestelmän vauriosta tai sairaudesta (1). Somatosensorisella järjestelmällä tarkoitetaan sitä sensorisen järjestelmän osaa, joka välittää tietoa tunto-, lämpötila-, asento- ja kipuaistimuksista (**KUVA 1**). Vaurio missä tahansa kipuradaston osassa voi johtaa neuropaattiseen kipuun, joten taustasyiden kirjo on varsin laaja (**TAULUKKO 1**). Vaikka kipuradaston sairaus tai vaurio on aina edellytys neuropaattisen kivun synnylle, se ei yksinään riitä selitykseksi, sillä vain osasta näistä sairauksista tai vaurioista seuraa kipua.

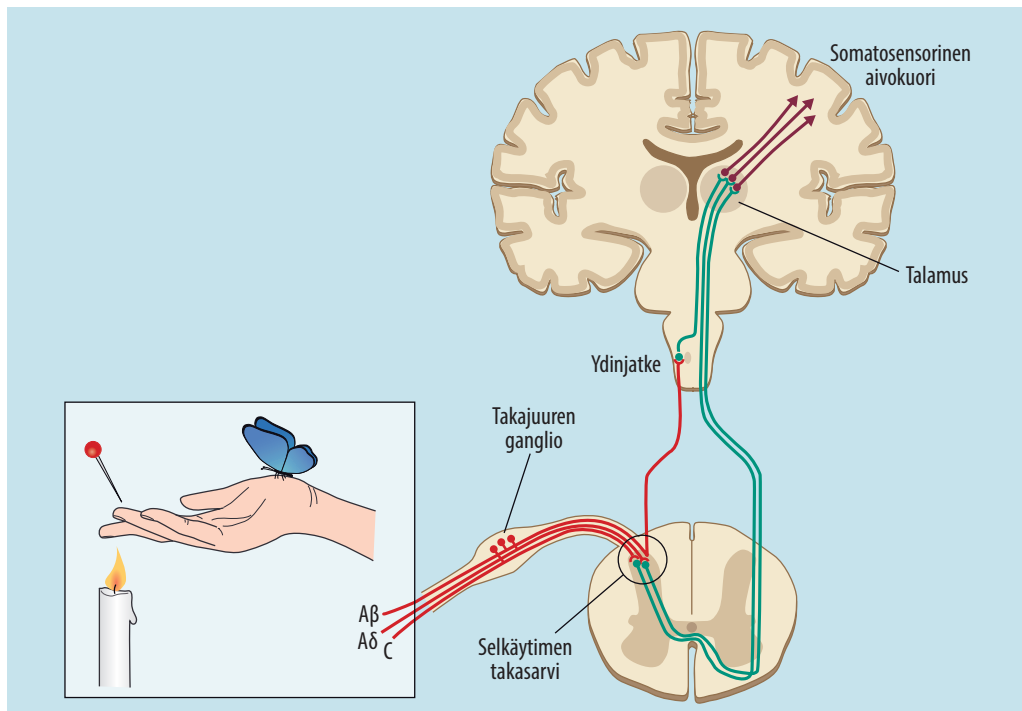
Usein neuropaattisesta kivusta puhuttaessa viitataan kroonisiin kiputiloihin, joita ovat esimerkiksi hermojuuren pinnnetilan aiheuttamat kiputilat, kolmoishermosärky ja vyöruusun jälkeinen kipu (postherpeettinen neuralgia). Akuuttia neuropaattista kipua (kesto alle kolme kuukautta hermovauriosta) voi esiintyä yhdessä nosiseptiivisen eli kudosvauriokivun kanssa esimerkiksi vyöruusun rakkulavaiheessa, leikkauksen jälkeen ja solunsalpaajahoitojen aikana. Usein hermovaurion tai sairauden alku ei kuitenkaan ole tarkasti määritettävissä, kuten diabeettisen neuropatian yhteydessä.

Neuropaattiset kiputilat jaotellaan perifeerisiin ja sentraalisiin sen mukaan, sijaitseeko

vaurio ääreishermostossa vai keskushermostossa. Neuropaattista kipua luonnehditaan usein esimerkiksi polttelevaksi, sähköttäväksi tai kihelmöiväksi. Se voi olla jatkuvaa, voimakkaana tuikkauksina tulevaa tai ulkoisen ärsykkeen provosoimaa. Neuropaattinen kipu koetaan usein kuormittavammaksi kuin muu kipu (2).

Milloin kipua voidaan pitää neuropaattisena?

Neuropaattisen kivun diagnostiikan lähtökohdaksi on, että kivun alku ja neuroanatominen sijainti ovat loogisessa yhteydessä epäiltyyn taustasyyn (3). Neuropaattinen kipu on todennäköinen, jos tämän lisäksi kipualueella on osoitettavissa kipu- ja tuntoradan vauriosta kertova tuntohäiriö (tunnon vaimentuminen, herkistyminen tai muuntuminen). Diagnoosi varmentuu, jos kivun taustalla oleva vaurio tai sairaus on osoitettavissa asianmukaisella tutkimusmenetelmällä, kuten magneettikuvauksella, ENMG:lla tai ihobiopsialla. Neuropaattisen kivun hoito tulee aloittaa, kun diagnoosi on todennäköinen. Neuropaattisen kivun diagnostiikan ja seulonnan tueksi on myös kehitetty kyselylomakkeita (esimerkiksi Douleur neuropathique 4 eli DN4) (4).



KUVA 1. Kaavakuva kipu- ja tuntoaistimuksia välittävän somatosensorisen järjestelmän nousevista radoista. A δ - ja C-säikeet välittävät muun muassa kipuärsykeitä sekä termalisia tuntoaistimuksia. Radan ensimmäinen synapsi on selkäytimen takasarvessa, josta signaalit jatkavat radan toisen hermosolun mukana selkäytimessä vastakkaisen puolen anterolateraaliseen osaan. Kipu- ja termaliset signaalit etenevät lateraalista spinotalaamista rataa pitkin talamukseen, jossa sijaitsee radan toinen synapsi. Paineaistimuksia ja karkeaa kosketusta välittävät signaalit kulkevat ta-

lamukseen anteriorista spinotalaamista rataa pitkin. Talamuksesta radan kolmas hermosolu välittää signaalit tuntoaivokuorelle. A β -säikeet välittävät muun muassa kevyen kosketuksen aistimista sekä värinä- ja asentotuntoa. Nämä signaalit etenevät selkäytimen takajuosteen ratoja pitkin ydinjatkeen takajuosteen tumakkeisiin, jossa ne synapsoivat radaston seuraaviin hermosoluihin. Näiden aksonit ylittävät keskilinjaa aivorungossa ja jatkavat talamukseen, josta kolmas hermosolu välittää signaalit tuntoaivokuorelle.

Nosiseptio ja kipukokemuksen syntyminen

Kipu on elintärkeä suojamekanismi, jonka tehtävä on varoittaa uhkaavasta tai tapahtuneesta kudosaivuriosta. Perustiedot kipuradaston normaalista toiminnasta ovat edellytys neuroopaattisen kivun mekanismien ymmärtämiselle. Nosiseptiolla tarkoitetaan kipua välittävän hermoimpulssin syntymistä ja kulkua hermostossa. Nosiseptio käynnistyy, kun ulkoinen kipuärsyke (esimerkiksi mekaaninen, termalinen tai kemiallinen) muuntuu hermoimpulsseiksi. Tätä prosessia kutsutaan transduktioksi, ja sitä välittävät tuntohermopäätteiden reseptorit. Esimerkkejä näistä ovat muun muassa lämpötila- aistimuksia välittävät TRP (transient reseptor

potential) -kanavat, sekä mekaanisia ärsykeitä välittävät Piezo-kanavat, joiden löytämisestä Ardem Patapoutian ja David Julius saivat fysiologian tai lääketieteen Nobelin palkinnon vuonna 2021.

Transmissiolla tarkoitetaan kipu-signaalin etenemistä kipuhermopäätteistä nosiseptiivisia hermosyitä pitkin selkäytimen takasarven kautta talamukseen ja edelleen useille kipu-aistimuksen arviointiin osallistuville aivoalueille. Ääreishermostossa kipuärsykeitä sekä termalisia tuntoaistimuksia välittävät ohuen myeliinitupen ympäröivät A δ -säikeet ja myeliinitupetomat C-säikeet. Paksummat ja myeliinitupen ympäröivät A β -säikeet välittävät kivuttomia mekaanisia ärsykeitä sekä värinä- ja asentotuntoa.

Eri kipuaistimuksia välittävät hermosäikeet eroavat toisistaan muun muassa johtonopeudeltaan, mikä heijastuu myös kivun luonteessa (esimerkiksi ”nopea” teräväkipu ja ”hidas” poltteleva kipu). Jänniteriippuvaiset natriumkanavat ovat tärkeitä transmission välittäjiä. Kipuradaston synapseissa eksitatorisina välittäjäaineina toimivat muun muassa glutamaatti, P-aine (substanssi P) ja kalsitoniinigeeniin liittyvä peptidi (calcitonin gene-related peptide, CGRP).

Nosiseptio ei kuitenkaan ole yhtä kuin kipu. Kipukokemus syntyy aivoissa, joissa tapahtuu arvio nosiseptiivisen viestin merkityksestä. Kipukokemuksen syntymiseen osallistuvat useita aivojen alueita yhdistävät hermoverkot. Talamuksen ja tuntoaivokuoren lisäksi kivun aikana aktivoituvat muun muassa aivosaaari (insula), pihtipaimun etuosaa (anterior cingulate cortex) ja jotkin muut limbisen järjestelmän alueet. Kipukokemuksen muodostumiseen vaikuttavat yksilöllisesti useat psykososiaaliset tekijät, kuten aikaisemmat kokemukset, psykologiset tekijät ja sosiaalinen ympäristö. Aivoista selkäyttimeen kulkee laskevia hermoratoja, jotka voivat voimistaa tai vaimentaa kipua. Joissakin kivuliaissa neuropatioissa, kuten diabeettisessa neuropatiassa, laskevan, estävän kipuradan toiminta on heikentynyt (5). Uni- ja mielialahäiriöt vaikuttavat sekä kivun kokemiseen että kipuherkkyyteen ja ovat yleisiä liitännäissairauksia kroonisessa kivussa (6,7).

Neuropaattisen kivun mekanismit

Kipuradaston vaurio käynnistää useita muutoksia kipuradaston ja sen ympäristön toiminnassa. Toisilla tämä prosessi johtaa kipuradaston epätarkoituksenmukaiseen aktiivisuuteen ja krooniseen neuropaattiseen kipuun. Nämä muutokset voivat kattaa koko kipuradaston, vaikka alkuperäinen hermovaurio olisi paikallinen (8,9). Esimerkiksi amputoidun raajan aavesäryssä (ääreishermon vaurio) aivojen kuorikerrokset ja hermoverkkojen toiminta ovat muuttuneet (10). Selkäydinvamman liittyvässä kivussa (keskushermoston vaurio) on kuvattu muutoksia perifeeristen hermosyiden ja takajuuren ganglion toiminnassa (11). Pääosan

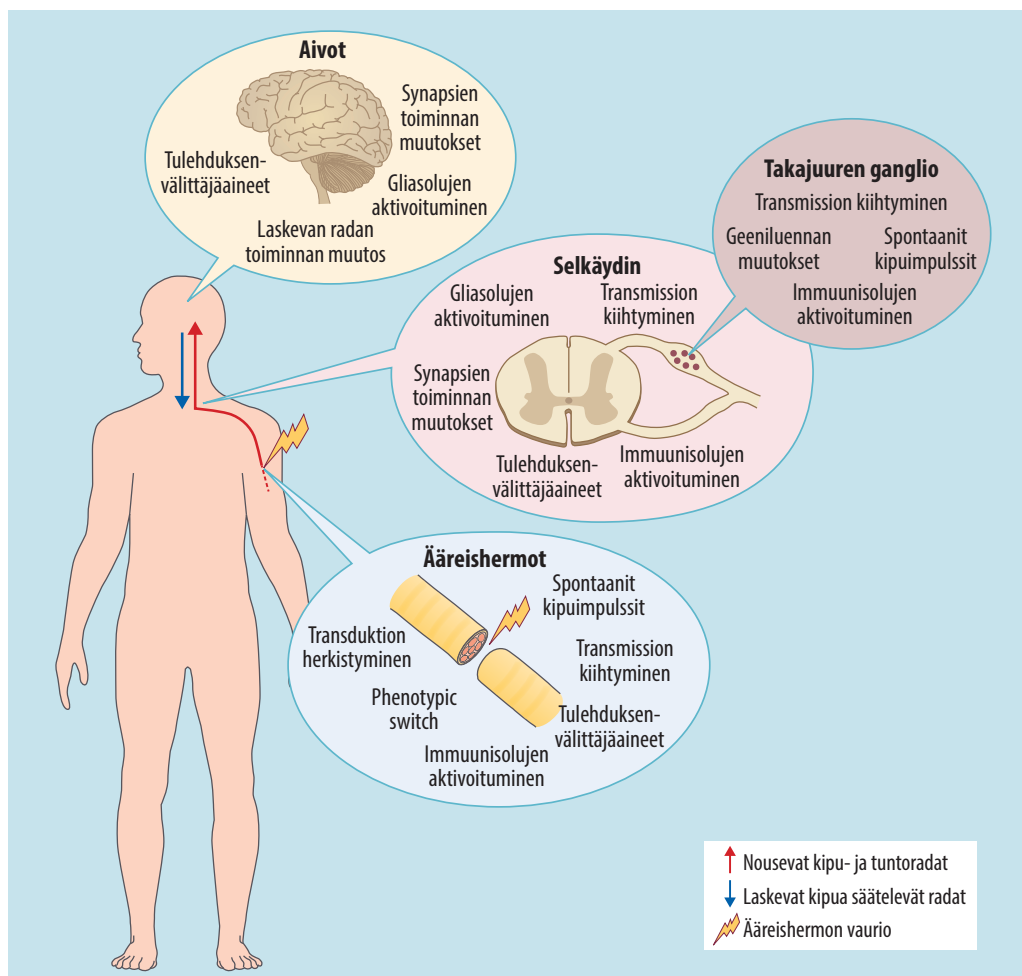
TAULUKKO 1. Neuropaattista kipua aiheuttavien tilojen.

Perifeerinen neuropaattinen kipu
Kolmoishermostosärky (trigeminusneuralgia)
Hermovauriot
Traumaattiset
Kirurgiset
Kivuliaat neuropatiat
Metaboliset (esim. diabetes)
Infektiiviset (esim. HIV, lepra)
Autoimmuunitaustaiset
Lääkkeen tai toksiinin aiheuttamat (esim. solunsalpaajat)
Geneettiset
Vyöruusu (postherpeettinen neuralgia)
Kivulias radikulopatia
Sentraalinen neuropaattinen kipu
Selkäydinvammat
Aivovammat
Aivohalvaus (central post-stroke pain)
MS-tauti

neuropaattisen kivun mekanismeista tiedämme koe-eläinmalleista, joissa kipujärjestelmän toiminta voi erota ihmisestä.

Hermovaurio voi laukaista nosiseptiota lisääviä muutoksia sekä vaurioitumattomissa että vaurioituneissa hermosyissä, takajuuren gangliossa, selkäytimen takasarvessa ja aivotasolla (KUVA 2). Eläinmallitutkimuksissa on kuvattu laaja kirjo muutoksia transduktiota ja transmissiota välittävien, nosiseptiota edesauttavien ja kipuherkistymiseen johtavien ionikanavien toiminnassa. Näistä tärkeimpinä on pidetty jänniteriippuvaisen natriumkanavien lisääntyntä aktiivisuutta ja ilmentymistä, jotka saattavat johtaa kipuhermosyiden spontaaniin aktiivisuuteen (8).

TRP-kanavien ilmentymisen ja aktivaatioherkkyyden lisääntymistä on myös kuvattu neuropaattisen kivun eläinmalleissa. Neuropaattisissa tiloissa tuntoaistimuksia välittävien hermosäikeiden ominaisuudet saattavat muuttua toistensa kaltaisiksi (phenotypic switch), jolloin seurauksena voi olla allodynia (normaalisti kivuttoman ärsykkeen kokeminen kivuliaana) tai hyperalgesia (normaalia voimakkaampi vaste kivuliaaseen ärsykkeeseen) (8). Glutamaanin vapautumiseen kipuradaston synapseissa vaikuttaa presynaptisten jänniteriippuvaisen



KUVA 2. Neuropaattisen kivun mekanisme. Esimerkkinä perifeerinen hermovaurio. Termillä phenotypic switch tarkoitetaan tilannetta, jossa eri tuntoaistimuksia välittävien hermosäikeiden ominaisuudet muuttuvat toistensa kaltaisiksi. Tämä voi johtaa kipusignaalin syntymiseen sellaisen ärsyksen laukaisemana, johon kyseisen hermosäike ei normaalisti reagoi.

kalsiumkanavien toiminta. Näiden kanavien $\alpha 2\delta$ -alaysikön ylituotantoa on kuvattu sekä perifeerisen hermovaurion että selkäydinvaurion eläinmalleissa (8,12).

Sentraalisen neuropaattisen kivun on ajateltu johtuvan yliaktiivisuudesta niissä spinotalaamisen radan hermosoluissa, jotka ovat säästyneet vaurioitumiselta (12). On kuitenkin herännyt kysymyksiä siitä, saako poikkeava kipui-pulssi alkunsa keskushermostossa vai onko sittenkin kyse ääreishermostosta tulevien tuntosignaalien väärintulkinnasta (13).

Akuutti neuropaattinen kipu on tavanomais-ta akuutin hermovaurion yhteydessä. On vielä epäselvää, mitkä tekijät edesauttavat kivun

kroonistumista akuutin hermovaurion jälkeen. Toistaiseksi näyttö siitä, voidaanko akuutin kivun aggressiivisella hoidolla ehkäistä kivun kroonistumista, on ristiriitaista (14). Tämä ei tietenkään vähennä akuutin neuropaattisen ki-vun hoidon tärkeyttä esimerkiksi leikkauksen tai vyöruusun yhteydessä.

Neuropaattinen kipu ja immuunijärjestelmä

Hermovaurio johtaa aina useiden immuuni-solujen, kuten makrofagien, monosyyttien, syöttösolujen ja T-solujen aktivoitumiseen sekä sytokiinien ja kemokiinien erittymiseen.

Keskushermostossa aktivoituvat sen omat immuunisolut, mikroglia. Mikroglia-aktivaatio ei suinkaan rajoitu kipuradaston keskushermostovaurioihin, vaan siihen johtavat myös perifeeristen vauriot. Eläinmallitutkimuksissa on varsin kattavasti osoitettu, että häiriöt hermosolujen, immuunisolujen ja gliasolujen välisessä kommunikaatiossa sekä erityisesti tulehdusta lisäävät sytokiinit edesauttavat neuropaattisen kivun kehittymistä (15).

Tulehdusta lisäävät sytokiinit aktivoivat nosiseptiivisiä hermosyitä suoraan ja lisäävät TRP-kanavien ilmentymistä, jolloin kynnys kipusignaalien syntymiselle madaltuu (16,17). Tulehdusta lisäävä ympäristö lisää kipusignaalien syntymistä ja välittymistä myös takajuuren gangliossa ja selkäytimen takasarvessa (15). Kliinisissä tutkimuksissa on esimerkiksi todettu eroja kivuttomien ja kivuliaiden polyneuropatiapotilaiden veren valkosolujen sytokiinituotannossa (18). Neuroinflammatioon viittaavia kemokiineja on myös löydetty neuropaattista kipua sairastavien aivo-selkäydinnesteestä (19).

Neuropaattiseen kipuun ei toistaiseksi ole tarjolla immuunijärjestelmään kohdentuvia hoitoja (20). Eläinmallitutkimuksen perusteella on kuitenkin esitetty, että neuropaattisen kivun hoidossa käytetyt trisykliset masennuslääkkeet, serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) sekä gabapentinoidit saattavat hillitä tulehdusta lisäävien sytokiinien vaikutusta (21). Prostaglandiini-synteesiin vaikuttavista tulehduskipulääkkeistä ei kuitenkaan ole osoitettu olevan hyötyä neuropaattisen kivun hoidossa.

Neuropaattisen kivun riskitekijöitä

Vaikka neuropaattisen kivun mahdollisia patofysiologisia mekanismeja on kuvattu lukuisia, ne eivät itsessään selitä, miksi vain osa hermovaurion saaneista päätyy kärsimään pitkittyneestä kivusta. Sen vuoksi neuropaattiselle kivulle altistavien tekijöiden ymmärtäminen olisi tärkeää. Kirurgisia hermovaurioita lukuun ottamatta neuropaattisen kivun taustasyyn alkuajankohta ei ole aina helposti ennakoitavissa, ja suurin osa aiheeseen liittyvistä tutkimuksista

on tehty poikittaistutkimuksina. Tämä vaikeuttaa syysuhteiden arviointia. Väestötutkimuksissa neuropaattinen kipu (kuten krooninen kipu ylipäättään) on yleisempää naisilla ja iäkkäämmillä (22,23). Sekä väestötasolla että potilaskohorteissa näyttäisi siltä, että neuropaattisesta kivusta kärsivien painoindeksi on suurempi kuin muiden ja heillä on enemmän mieliala- ja unioireita sekä muita kroonisia kipuja kuin muilla (2,24–26). Omassa rintasyövän vuoksi leikattujen naisten aineistossamme nämä tekijät myös ennustivat kirurgisen hermovaurion kipeytymistä (27).

Geneilläkin on merkitystä. Neuropaattisen kivun geneettinen tausta on monitekijäinen, joskin tunnetaan myös harvinaisia yksigeenisiiä kipuoireyhtymiä (esimerkiksi erytromelalgia). Genominlaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa on todettu neuropaattiseen kipuun liittyvää polymorfismia immuunivasteen (HLA-alueen geenit, *TNFA*, *IL6*), hermoimpulssien välittymiseen (*COMT*, *OPRM1*) ja aineenvaihduntaan (*GHC1*) liittyvissä geeneissä, joskin tulokset vaatisivat vielä varmennusta laajemmissa aineistoissa (28,29). Myös jänniteriippuvaisten natriumkanavien ($\text{Na}_v1.7$ ja $\text{Na}_v1.8$) lisääntyneen toiminnan mutaatioita on löydetty pieneltä osalta kivuliasta neuropatiaa sairastavista (30–32).

Neuropaattisen kivun hoidon vaikutusmekanismeja

Trisykliset mielialälääkkeet, SNRI-lääkkeet ja gabapentinoidit ovat neuropaattisen kivun lääkehoidon kulmakiviä, ja niiden vaikutuskohteet ovat keskushermostossa (**TAULUKKO 2**). Kipuradaston aktiivisuutta hillitsevien laskevien ratojen toiminta on noradrenaliini- ja serotoniinivälitteistä, joskin noradrenaliinin osuutta pidetään keskeisempänä. Sekä SNRI-lääkkeet että trisykliset masennuslääkkeet tehostavat noradrenaliinin ja serotoniinin vaikutusta estämällä näiden välittäjäaineiden takaisinottoa synapsiraosta. Laskevien ratojen toiminnan tehostamista pidetään näiden lääkkeiden tärkeimpänä vaikutusmekanismina, vaikka muitakin vaikutuskohteita on kuvattu (21). Pelkästään serotoniinin takaisinoton estäjien

TAULUKKO 2. Neuropaattisen kivun lääkehoito (33).

	Suositteltu tavoiteannos/vrk	Haittavaikutukset	Huomioitavaa
Ensilinjan lääkkeet			
Trisykliset masennuslääkkeet (amitriptyliini, nortriptyliini)	25–75(–150) mg x 1 tai jaettuna kahteen annokseen	Sedaatio, antikolinergiset haitat, painon lisääntyminen, rytmihäiriöt	Vasta-aiheet: sydänsairaus ja MAO:n estäjän käyttö Varoen: iäkkäät, maksasairaat, glaukooma, eturauhasen liikakasvu
Gabapentinoidit	Gabapentiini: 1 200–3 600 mg jaettuna kolmeen annokseen Pregabaliini: 300–600 mg jaettuna kahteen annokseen	Sedaatio, huimaus, painon lisääntyminen	Annoksen pienentäminen: munuaisten vajaatoiminta Iäkkäät: aloitus pienellä annoksella
SNRI-lääkkeet	Duloksetiini: 60–120 mg x 1 Venlafaksiini: 150–225 mg x 1	Pahoinvointi, ummetus, verenpaineen nousu (venlafaksiini)	Ei tramadolin kanssa Varoen: verenpainetauti Iäkkäät: duloksetiinin aloitus pienemällä annoksella (20–30 mg/vrk)
Toisen linjan lääkkeet			
Lidokaiinilääkekalvo ja -voide	Kipualueen kattava lääkekalvo x 1, 12 tunnin ajan Geeli 1–3 kertaa päivässä	Paikallinen punoitus, kutina ja ihottuma	Ainoastaan perifeeriseen neuropaattiseen kipuun
Kapsaisiinilääkekalvo ja -voide	Kipualueen kattava lääkekalvo 30–60 minuutin ajaksi 3 kk:n välein Voide 1–4 kertaa päivässä	Paikallinen kipu, punoitus ja kutina	Ainoastaan perifeeriseen neuropaattiseen kipuun
Tramadoli	200–400 mg jaettuna kahteen tai kolmeen annokseen	Sedaatio, pahoinvointi, huimaus, ummetus	Huomioitava päihdeanamneesi, itsemurhariski ja serotoniinioreyhtymän riski, iäkkäille varoen
Kolmannen linjan lääkkeet			
Botuliinitoksiini A	12,5–200 yksikköä kipualueelle alueen koon mukaan 3 kk:n välein	Pistoskohdan kipu	Ainoastaan perifeeriseen neuropaattiseen kipuun
Vahvat opioidit	Yksilöllinen annoksen säätäminen	Pahoinvointi, ummetus, huimaus, sedaatio, riippuvuuden kehittyminen	Päihdeanamneesi, itsemurhariski
Muut epilepsialääkkeet	Karbamatsepiini: 200–800 mg Okskarbatsepiini: 300–900 mg Lamotrigiini: 100–400 mg Kaikkien annokset jaettuna kahteen vuorokaudessa	Pahoinvointi, väsymys, huimaus, ihottuma, hyponatremia	Karbamatsepiini ja okskarbatsepiini kolmoishermoston ensilinjan lääkkeitä (seuraa: verenkuvaa, natriumpitoisuutta, munuais- ja maksa-arvot) Muiden neuropaattisten kipujen osalta näyttö tehosta vähäistä

Ensilinjan lääkehoito sekä toisen linjan paikallishoitovoiteet voidaan aloittaa perusterveystietä huollossa. Paikallishoitolääkekalvot sekä kolmannen linjan lääkkeet aloitetaan kivun hoitoon perehtyneessä erikoissairaanhoidon yksikössä. Tramadolin ja vahvojen opioidien pitkäaikaiskäyttö työikäisille suositellaan aloitettavaksi moniammatillisista kipupoliklinikoista käsin.

MAO = monoamiinioksidasi, SNRI = serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä

(SSRI-lääkkeet) ei juuri ole osoitettu tehoavan neuropaattiseen kipuun (33). Gabapentinoidien (gabapentiini ja pregabaliini) ajatellaan heikentävän kipusignaalien transmissiota sitoutumalla jänniteriippuvaisten kalsiumkanavien $\alpha_2\delta$ -alayksikköön, mikä hillitsee välittäjäaineiden vapautumista (21,34). Gabapentinoidit

saattavat myös tehostaa laskevan estävän radan toimintaa (21).

Natriumkanavan salpaajat karbamatsepiini ja okskarbatsepiini ovat kolmoishermoston ensilinjan lääkkeitä. Näyttö tehosta muiden neuropaattisten kiputilojen hoidossa on vähäistä, mutta ne voivat olla hyödyksi tietyille

potilaille erityisesti, jos kipuun liittyy runsasta ihotunnon herkistymistä (35).

Paikallinen kivunhoito. Perifeerisen neuroopaattisen kivun hoidossa käytetään myös transdermaalisesti annettavia kapsaisiinia ja lidokaiinia sekä botuliinitoksiini A -ruiskeita (33). Chilipippurista tuttu kapsaisiini aktivoi nosisepiivisten hermopäätteiden TRPV1-kanavia ja johtaa suurina pitoisuuksina hermopäätteiden toiminnan häiriintymiseen ja kipuherkkyyden vaimenemiseen. Lidokaiinilla pyritään hillitsemään natriumkanavien toimintaa perifeerisissä hermosäikeissä. Botuliinitoksiini A:n vaikutusmekanismi neuroopaattisessa kivussa ei ole täysin selvillä mutta liittyy todennäköisimmin vähentyneeseen neuropeptidieritykseen hermopäätteistä (36).

Opioidien analgeettinen vaikutus välittyy pääosin myy-opioidireseptorin kautta, ja se perustuu eksitaation vähenemiseen keskushermostossa sekä kipua hillitsevien laskevien ratojen aktivoitumiseen. Tramadoli estää myös serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa. Vaikka opioidien on osoitettu tehoavan joihinkin neuroopaattisiin kiputiloihin, ei niiden käyttöä yleisesti suositella ei-syöpäperäisen kroonisen kivun hoitoon (33).

Muut hoidot. Vaikka näyttö neuroopaattisen kivun eri lääkitysten yhdistelmähoidon tehosta on puutteellista, joudutaan eri mekanismein vaikuttavia lääkkeitä usein yhdistelemään hankalan neuroopaattisen kivun yhteydessä (33). Neuroopaattisen kivun lääkkeettömässä hoidossa psykologiset interventiot voivat olla tarpeen, ja osa potilaista voi hyötyä fysioterapiasta. Pieni osa vaikeahoitoisista potilaista hyötyy kajoavista neuromodulaatiohoidoista, kuten takajuuriganlion stimulaatiosta tai selkäytimen takasarven epiduraalstimulaatiosta. Kajoamaton vaihtoehto neuromodulaatiohoitoon on aivokuoren sarjamagneettistimulaatio, josta on melko tuore kotimainen katsausartikkeli (37).

Mitä meidän tulisi seuraavaksi oppia neuroopaattisesta kivusta?

Neuroopaattisen kivun mekanismeista ymmärretään kohtalaisen paljon, mutta yrityksistä huolimatta markkinoille ei ole saatu uusia spe-

Ydinasiat

- ▶ Neuroopaattinen kipu johtuu kipuradaston sairaudesta tai vauriosta ääreis- tai keskushermostossa.
- ▶ Kipuradaston sairaus tai vaurio voi johtaa neuroopaattiseen kipuun useiden eri mekanismien kautta.
- ▶ Yksilöllisen hoidon kehittämiseksi tarvitaan lisää keinoja, sillä vain alle puolet potilaista hyötyy riittävästi nykyisistä lääkehoidoista.

sifiä neuroopaattisen kivun lääkkeitä. Näitä tarvittaisiin, sillä alle puolet potilaista hyötyy riittävästi nykyisistä lääkehoidoista (33). Syitä lääkekehityksen haasteisiin on monia. Yhtenä tärkeimmistä syistä pidetään sitä, että keinot neuroopaattisen kivun mekanismien kirjon tunnistamiseksi yksilötasolla ovat vielä puutteelliset. Neuroopaattiseen kipuun johtavia yksilöllisiä taustamekanismeja pidetään tärkeimpinä kivun selittäjinä kuin alkuperäistä hermovaurion syytä. Neuroopaattisen kivun hoidon kehittämisessä suurimmat toiveet kohdistuvat personoidun kivunhoidon parantamiseen, mikä edellyttäisi taustamekanismien parempaa tunnistamista (38).

Kipuradaston vauriota seuraava neuroopaattinen kipu voi syntyä usein eri biologisten mekanismien kautta, ja kivun luonne sekä siihen liittyvät tuntehäiriöt voivat vaihdella suuresti myös saman taustaetiologian piirissä (39). Yhdellä jatkuvaan kipuun voi esimerkiksi yhdistyä kipualueen tunnottomuus, toisella ongelmina taas ovat voimakas allodynia ja tunnon herkistyminen. Myös kivun koettu luonne (esimerkiksi sähköttävä, puuduttava tai polttava) vaihtelee. Kivun erilaiset ilmentymät todennäköisesti heijastavat eroja taustalla vaikuttavassa nosisepin häiriössä, jolloin sama hoitokaan ei sovi kaikille (40). Esimerkiksi kosketusalldynian ajatellaan johtuvan yliherkkyydestä normaalisti kivuttomia tuntemuksia välittävien A β -säikeiden toiminnalle, kun taas terävälle kivulle herkistyminen todennäköisesti välittyy C-säikeiden kautta (34).

Tuntohäiriöiden profilointia tuntokynnysmittauksen (QST) avulla on tutkittu keinona luokitella neuropaattisen kivun ilmiäsuja, ja alustavaa näyttöä sen hyödyllisyydestä lääkivasteen ennustamiseen on saatu (35,40). Laajempi näyttö kuitenkin puuttuu, ja menetelmän hyötyjä on myös kyseenalaistettu. Nosiseption häiriön lisäksi kipukokemusta muokkaavat myös yksilölliset psykososiaaliset tekijät. Tarvitaan vielä paljon useita klinisiä biomarkkereita yhdistelevää tutkimusta, jotta neuropaattisen kivun ilmiäsuun moninaisuus tarkentuu.

Lopuksi

Vaikka hoidon kehittämisessä on haasteita, neuropaattisen kivun varhainen tunnistaminen sekä potilaan hyvä informointi ja kohtaaminen ovat edelleen ensisijaisen tärkeitä hoidon onnistumisen ja neuropaattiseen kipuun liittyvän kärsimyksen lievittämisen kannalta. Onnistunut hoito edellyttää myös psykososiaalisten tekijöiden huomioimista sekä vaikeaan neuropaattiseen kipuun usein yhdistyvien mieliala- ja univaikeuksien tunnistamista. ■

LAURA MUSTONEN, LL (väit.), neurologian erikoislääkäri
HUS Neurokeskus

HANNA HARNO, dosentti, neurologian erikoislääkäri,
kivunhoidon erityispätevyys
HUS Neurokeskus

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Laura Mustonen: Luentopalkkio (GSK, Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Teva)

Hanna Harno: Asiantuntijapalkkio (Allergan, Lilly, Novartis), luontopalkkio (Pfizer, TEVA, Lilly, Lundbeck), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Novartis, Pfizer)

KIRJALLISUUTTA

1. IASP. IASP terminology. Washington: International Association for the Study of Pain 2021. <https://iasp-pain.org/resources/terminology/>.
2. Smith BH, Torrance N, Bennett MI, ym. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 2007;23:143–9.
3. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, ym. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016;157:1599–606.
4. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol* 2018;17:456–66.
5. Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, ym. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012;153:1193–8.
6. Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, ym. The role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain. *J Pain* 2016;17:70–92.
7. Afolalu EF, Ramllee F, Tang NKY. Effects of sleep changes on pain-related health outcomes in the general population: a systematic review of longitudinal studies with exploratory meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018;39:82–97.
8. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, ym. neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:28.
9. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, ym. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17002.
10. Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, ym. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci* 2001; 21:3609–18.
11. Wu Z, Yang Q, Crook RJ, ym. TRPV1 channels make major contributions to behavioral hypersensitivity and spontaneous activity in nociceptors after spinal cord injury. *Pain* 2013;154:2130–41.
12. Gurba KN, Chaudhry R, Haroutounian S. Central neuropathic pain syndromes: current and emerging pharmacological strategies. *CNS Drugs* 2022;36:483–516.
13. Haroutounian S, Ford AL, Frey K, ym. How central is central poststroke pain? The role of afferent input in poststroke neuropathic pain: a prospective, open-label pilot study. *Pain* 2018;159:1317–24.
14. Finnerup NB, Nikolajsen L, Rice ASC. Transition from acute to chronic pain: a misleading concept? *Pain* 2022;163:e985–8.
15. Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol* 2012;11:629–42.
16. Mickle AD, Shepherd AJ, Mohapatra DP. Sensory TRP channels: the key transducers of nociception and pain. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;131:73–118.
17. Domoto R, Sekiguchi F, Tsubota M, ym. Macrophage as a peripheral pain regulator. *Cells* 2021;10:1881.
18. Langjahr M, Schubert AL, Sommer C, ym. Increased pro-inflammatory cytokine gene expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with polyneuropathies. *J Neurol* 2018;265:618–27.
19. Backryd E, Lind AL, Thulin M, ym. High levels of cerebrospinal fluid chemokines point to the presence of neuroinflammation in peripheral neuropathic pain: a cross-sectional study of 2 cohorts of patients compared with healthy controls. *Pain* 2017;158:2487–95.
20. Hung AL, Lim M, Doshi TL. Targeting cytokines for treatment of neuropathic pain. *Scand J Pain* 2017;17:287–93.
21. Kremer M, Salvat E, Muller A, ym. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: mechanistic insights. *Neuroscience* 2016;338:183–206.
22. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, ym. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380–7.
23. Abbott CA, Malik RA, Van Ross ERE, ym. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011;34:2220–4.
24. Bouhassira D, Letanoux M, Hartemann A. Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study. *PLoS One* 2013;8:e74195.
25. Smith BH, Hébert HL, Veluchamy A. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors. *Pain* 2020;161:5127–37.
26. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, ym. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain* 2011;152:2836–43.
27. Mustonen L, Aho T, Harno H, ym. What makes surgical nerve injury painful? A 4-year to 9-year follow-up of patients with intercostobrachial nerve resection in women treated for breast cancer. *Pain* 2019;160:246–56.

28. Calvo M, Davies AJ, Hebert HL, ym. The genetics of neuropathic pain from model organisms to clinical application. *Neuron* 2019;104:637–53.
29. Veluchamy A, Hebert HL, Meng W, ym. Systematic review and meta-analysis of genetic risk factors for neuropathic pain. *Pain* 2018;159:825–48.
30. Blesneac I, Themistocleous AC, Fratter C, ym. Rare Nav1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain* 2018;159:469–80.
31. Faber CG, Lauria G, Merkies IS, ym. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109:19444–9.
32. Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, ym. Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012;71:26–39.
33. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, ym. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162–73.
34. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev* 2021;101:259–301.
35. Demant DT, Lund K, Vollert J, ym. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain* 2014;155:2263–73.
36. Park J, Park HJ. Botulinum toxin for the treatment of neuropathic pain. *Toxins* 2017;9:260.
37. Jääskeläinen SK, Taiminen T. Sarjamagneettistimulaatio kivun ja neurologisten sairauksien hoidossa. *Suom Lääkäril* 2020; 75:2845–50.
38. Bouhassira D, Attal N. Personalized treatment of neuropathic pain: where are we now? *Eur J Pain* 2023;27:1084–98.
39. Baron R, Tölle TR, Gockel U, ym. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain* 2009;146:34–40.
40. Baron R, Maier C, Attal N, ym. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain* 2017;158:261–72.