



**TURUN
YLIOPISTO**

Kroonisen kivun yksilöllinen kokeminen

Hammaslääketieteen
syventävä kirjallinen työ

Laatija:
Iina Hämäläinen

3.2.2023
Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Oppiaine: PsykiatriaH

Tekijä: Iina Hämäläinen

Otsikko: Kroonisen kivun yksilöllinen kokeminen

Ohjaajat: LT, dosentti Pia Salo; LT, dosentti Sinikka Luutonen

Sivumäärä: 28 sivua

Päivämäärä: 3.2.2023

Tämä syventävä opinnäytetyö toteutettiin kirjallisuuskatsauksena, joka käsittelee kroonisen kivun yksilöllistä kokemista. Tutkielman aineistona on käytetty artikkeleita PubMed-tietokannasta sekä muuta aiheeseen liittyvää kirjallisuutta. Työn tarkoituksena on selvittää yksilöiden välisiin eroihin vaikuttavia tekijöitä kivun kroonistumisessa sekä kroonisen kivun kokemisessa. Lisäksi työssä käsitellään kipuaistimuksen syntyä ja modulaatiota sekä kroonisen kivun yksilöllisiä hoitokeinoja.

Kivun kroonistuminen, kesto sekä kipukynnys ovat yksilöllisiä. Erityisesti masennus ja ahdistuneisuus ovat riskitekijöitä kroonisen kivun synnylle. Masennus ja ahdistuneisuus myös voimistavat kipukokemusta. Naissukupuolen on havaittu olevan yhteydessä pienempään kipukynnykseen ja suurempaan kivuliaisuuteen. Kivun kokemiseen vaikuttavat myös muun muassa genetiikka, ikä, odotukset ja asenteet.

Tutkimalla yksilöllisiä kipukokemukseen vaikuttavia tekijöitä sekä pitkittyneen kivun riskitekijöitä, voidaan kehittää uusia hoitokeinoja krooniseen kipuun. Kivun hoitoa voidaan myös kohdentaa paremmin selvittämällä yksilöllisiä kipua voimistavia tekijöitä.

Avainsanat: kipu, krooninen kipu, yksilöllinen kipukokemus

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
2	Kipuaistimuksen synty	6
2.1	Transduktio	6
2.2	Transmissio	6
2.3	Perseptio	7
2.4	Kipuaistimuksen modulaatio	8
3	Kivun kroonistuminen	10
3.1	Kivun kroonistumisen mekanismit	10
3.2	Kivun kroonistumisen ehkäiseminen	11
4	Kroonisen kivun yksilölliseen kokemiseen vaikuttavat tekijät	12
4.1	Genetiikka	12
4.2	Sukupuoli	12
4.3	Ikä	14
4.4	Masennus ja ahdistuneisuus	15
4.5	Asenteet ja uskomukset	16
5	Kroonisen kivun hoito	18
5.1	Yleistä	18
5.2	Lääkkeellinen hoito	18
5.2.1	Depressiolääkkeet	18
5.2.2	Epilepsialääkkeet	19
5.2.3	Opioidit	19
5.2.4	Muut lääkehoidot	20
5.3	Lääkkeetön hoito	20
5.3.1	Psykologiset menetelmät	20
5.3.2	Stimulaatiohoidot	21
5.3.3	Fysioterapeuttiset menetelmät	22
5.4	Hoitomuodot tulevaisuudessa	23
6	Lopuksi	25
	Lähteet	26

1 Johdanto

Kipuaistimuksen tehtävänä on suojata elimistöä kudosvauriolta. Kipuaistimus onkin elämän kannalta tärkeä suojaimekanismi, joka varoittaa vaarasta ja ohjaa välttämään kipua tuottavaa fyysistä tai kemiallista ärsykettä. Virallisen määritelmän mukaan ”kipu on epämiellyttävä aisti- ja tunnekokemus, joka liittyy kudosvaurioon tai sen uhkaan, tai tällaista kokemusta muistuttava tuntemus.” (Raja ym. 2020, suom. Duodecimin sanastolautakunta.)

Tässä työssä käsittelen toisessa luvussa kipuaistimuksen syntyä, kipusignaalin etenemistä ääreishermostosta aivoihin sekä kivun modulaatiota. Kolmannessa luvussa käsittelen kivun kroonistumisen mekanismeja sekä ehkäisyä.

Krooninen eli pitkittynyt kipu on kyseessä silloin, kun kipu on kestänyt 2–3 kuukauden ajan, tai kun kivun kesto on ylittänyt normaalin odotettavissa olevan kudosvaurion paranemisaajan (Haanpää 2010, Kalso 2018a). Krooninenkin kudosvauriokipu voi olla elimistön kannalta hyödyllistä, jos se edistää vahingoittuneen alueen paranemista tai suojaa uusilta vaurioilta. Pitkäkestoisella kroonisella kivulla ei ole kuitenkaan mielekästä fysiologista tarkoitusta, vaan se kuormittaa elimistöä ja heikentää elämänlaatua.

Kivun kroonistuessa kipu ei ole aina tarkoituksenmukaista, vaan kipuaistimus voi syntyä ilman järkevää fyysistä uhkaa. Yleisiä kroonisia kiputiloja ovat esimerkiksi toistuva päänsärky sekä tuki- ja liikuntaelimistön kiputilat. Voimakas ja pitkäkestoinen akuutti kipu ennustaa suurempaa riskiä kivun kroonistumiselle (Kalso ja Kontinen 2018a).

Kroonisella kivulla on useita alatyyppejä. Nosiseptinen krooninen kipu on kudosvauriosta johtuvaa kipua, ja sen aiheuttajana voi olla esimerkiksi pitkäaikainen tulehduksellinen sairaus, kuten reuma. Neuropaattinen kipu, eli hermovauriokipu aiheutuu somatosensorisen radan häiriöistä, ja siinä tuntoaisti voi toimia poikkeuksellisesti. Neuropaattisessa kivussa normaalisti kivuton ärsyke voi aiheuttaa voimakasta kipua, ja toisaalta tuntoaisti voi olla heikentynyt joillekin ärsykeille. Jos krooninen kipu ei ole kudos- tai hermovauriosta johtuvaa eikä se täytä kroonisen kipuoireyhtymän kriteereitä, luokitellaan se idiopaattiseksi kivuksi.

Neljännessä luvussa käsittelen tekijöitä, jotka vaikuttavat yksilölliseen kivun kokemiseen. Kipua on mahdotonta mitata objektiivisesti, koska se on subjektiivinen kokemus, johon vaikuttavat henkilön fyysiset ja psyykkiset ominaisuudet sekä kognitiiviset ja sosiaaliset tekijät. Kipuaistille on ominaista erittäin suuri muovautuvuus. Yksilön kokema kivun

intensiiteetti voi vaihdella suurestikin, vaikka vaurio tai kipua aiheuttava ärsyke olisi objektiivisesti mitattuna saman asteinen (Haanpää ja Soimila 2014).

Kivun mittaamiseen käytetään yleensä itsearviointia, jossa henkilö luokittelee kokemansa kivun voimakkuuden esimerkiksi kipujanalla (visual analogue scale, VAS) tai numeerisella asteikolla yhdestä kymmeneen (numerical rating scale, NRS). Terveillä ihmisillä suoritettu kuvantamistutkimus on osoittanut, että henkilöillä, jotka ilmoittivat kokeellisessa testissä korkeita lukemia, kipuaistimuksen käsittelyyn liittyvät aivoalueet aktivoituivat nopeammin ja herkemmin. Tätä on pidetty osoituksena henkilöiden välisestä hermollisesta eroavaisuudesta kivun kokemisessa. (Sipilä 2018 ks. Coghill ym. 2003)

Viidennessä luvussa käsittelen kroonisen kivun hoitoa. Kun saadaan selville yksilölliseen kivun kokemiseen vaikuttavia mekanismeja, voidaan pitkäaikaisen kivun hoitoa kohdentaa paremmin sekä kehitellä uusia kohdennettuja hoitomuotoja.

2 Kipuaistimuksen synty

Kudosvauriokivun synty koostuu neljästä eri tapahtumasta. Transduktiossa kipuaistimus syntyy ja muuttuu sähköiseksi viestiksi reseptoreissa. Tämän jälkeen kipuaistimus välittyy keskushermostoon, mitä kutsutaan transmissioksi. Keskushermostoon saapuessaan signaali moduloituu eli muuntuu aiempien kokemusten perusteella. Aivoissa kipuaistimus muuntuu havainnoitavaksi subjektiiviseksi kokemukseksi, mitä kutsutaan perseptioksi.

2.1 Transduktio

Kipuaistimuksen ensimmäinen osio on transduktio. Kipua aistivat vapaat hermopäätteet, joita kutsutaan nosiseptoreiksi. Nosiseptoreita on runsaasti iholla ja limakalvoilla sekä lisäksi muun muassa parenkyymien ja nivelten kapsleissa, pleurassa, onteloiden seinämissä ja luukalvossa (Haanpää ja Soinila 2014, Kalso 2017).

Kipuärsyke aiheuttaa reseptorin solukalvon depolarisaation, minkä seurauksena kipuärsyke etenee hermosyitä pitkin kohti selkäydintä ja keskushermostoa. Kipureaktion aiheuttava ärsyke voi olla mekaaninen, kemiallinen tai lämpöärsyke. Kipuaistimuksen aiheuttajan tyyppi määrää sen, mitä hermosyitä pitkin kipuaistimus lähtee etenemään. C-hermosyöt aktivoituvat mekaanisista ja kemiallisista ärsykkeistä sekä lämpöärsykkeistä. Ne ovat siis polymodaalisia hermosyitä ja välittävät useita eri ärsykeitä. A δ -syyt aktivoituvat vain lämpö- ja mekanoärsykkeistä. Ärsykkeiden on oltava tarpeeksi voimakkaita, jotta ne aiheuttavat kipuaistimuksen. Myeliinitupettomien C-säikeiden aistima kipu on tylppää ja polttavaa, kun taas myeliinitupellisten A δ -säikeiden aistima kipu on terävää ja tarkasti paikannettavissa. Kumpikin näistä kipuaistivista hermosäietyypeistä on kuitenkin johtonopeudeltaan hidas verrattuna esimerkiksi tuntoaistimusta välittäviin A β -hermosyihin. (Kalso 2017, Haanpää ja Soinila 2014.)

2.2 Transmissio

Kipuaistimus etenee hermosyitä pitkin takasarven laminoihin, joissa sijaitsevat ensimmäiset synapsit. Laminat ovat selkäytimen harmaan aineen alueita, jotka on lajiteltu eri osiin sinne saapuvien hermosolujen anatomisten ominaisuuksien perusteella. Kipuaistimusta välittävät C-hermosyöt päätyvät laminoihin I, II ja V, ja A δ -syyt laminoihin I ja V. Lamina II, jota kutsutaan myös substantia gelatinosaksi, sekä lamina I ja V ovat siis kipuaistimuksen välittymisessä tärkeitä. Substantia gelatinosasta on myös runsaasti välineuroniyhteyksiä laminoihin I ja V. (Kalso 2017.)

Primaarista afferentista neuronista kipuärsyke siirtyy joko projektioneuroniin tai interneuroniin. Projektioneuroni risteää selkäytimen vastakkaiselle puolelle, missä se muodostaa yhdessä toisten projektioneuronien aksonien kanssa nousevan kipuradan, *tractus sphinotalamicus lateraliksen*, joka päättyy talamukseen. (Haanpää ja Soinila 2014.) Kipu kulkee selkäytimessä siis vastakkaisella puolella, kuin se on kehossa syntynyt.

Kasvojen alueen kipuaistimus etenee eri tavoin kuin spinaalihermojen kuljettama kipuärsytys. Kasvojen alueelta lähtevä primaari afferentti neuronin kulkee selkäytimen takasarven sijaan aivorungon trigeminus-tumakkeeseen, josta aistimus siirtyy edelleen talamukseen. (Haanpää ja Soinila 2014.)

2.3 Perseptio

Nosiseption jälkeen kipu saa emotionaalisen ulottuvuuden aistimuksen edetessä aivoihin. Aivoissa kipuaistimus tulkitaan ja liitetään aikaisempiin kipukokemuksiin. Kipuaistimus etenee spinotalaamista rataa talamukseen ja sieltä aivokuoren eri alueille kahta eri järjestelmää, mediaalista ja lateraalista, pitkin.

Lateraalinen eli neospinotalaaminen rata välittää kivun sensorista puolta. Se suuntautuu somatosensoriselle aivokuorelle, missä tapahtuu kivun paikallistuminen oikeaan ruumiinalueeseen sekä kivun intensiteetin ja keston käsittely. Somatosensorinen aivokuori koostuu SI- ja SII-alueista sekä insulaarisesta kuorikerroksesta. SII-alue on mahdollisesti tärkeä kipuärsyksen voimakkuuden arvioinnissa sekä ärsyksen tunnistamisessa epämiellyttäväksi. Jos SII-alue vaurioituu, voi kivun aistimiskynnys nousta, eikä kipuaistimus synny yhtä herkästi kuin normaalisti. Lisäksi ärsykettä ei välttämättä aistita nimenomaan kipuna, vaan epämiellyttävänä tuntemuksena, jota ei pystytä nimeämään. (Pirttilä ym. 2004.)

Mediaalisessa järjestelmässä syntyy kipuaistimuksen tunnepitoinen puoli. Mediaaliseen järjestelmään osallistuu muun muassa anteriorinen singulaarinen aivokuori (ACC), joka aktivoituu esimerkiksi stressin yhteydessä. ACC vastaa kivun epämiellyttävyyden kokemuksesta. (Pirttilä ym. 2004.) Sieltä on yhteys limbiseen järjestelmään, joka on merkittävä kipuaistimuksen tunnekomponentissa. Limbisessä järjestelmässä, joka koostuu manteliumakkeesta ja hippokampuksesta, kipuaistimus yhdistyy aikaisempiin kokemuksiin ja muistoihin sekä tunteisiin. Manteliumakkeen aktivoituminen yhdistää kipuun pelon tuntemuksen. (Haanpää ja Soinila 2014.)

Päälakilohkossa tapahtuu kivun vertailu ja yhdistäminen aikaisempiin kokemuksiin, ja siellä kipu varastoidaan muistiin. Krooniseen kipuun liittyvä toiminnanohjaus ja kivun aikaansaama sosiaalinen käyttäytyminen ovat yhteydessä otsalohkon aktivoitumiseen. Frontaalista lobotomiaa on aiemmin käytetty viimeisenä hoitokeinona voimakkaan kivun hoidossa. Lobotomian seurauksena potilaiden kipukokemus lievittyi, mutta kipukynnys pysyi samana. Potilailta kuitenkin poistui tyypillinen kipukäyttäytyminen, eivätkä he kiinnittäneet huomiota kipuun. (Kalso ja Konttinen 2018b.)

Aivoissa kipuaistimuksen tulkinta tapahtuu useiden risteävien ratojen kautta. Tätä verkostoa kutsutaan kipumatriisiksi. Kipumatriisissa kipuaistimus muokkautuu yksilölliseksi kokemukseksi yksilön geneettisen alttiuden sekä aikaisempien kipukokemusten perusteella. (Kalso ja Kontinen 2018b.) Kipuaistimuksella ei siis ole yhtä selkeää etenemisreittiä aivoissa, vaan kipuaistimus voi muokkautua monenlaiseksi perifeerisen nosiseptisen ärsykkeen, ja aivoissa tapahtuvan lopullisen tulkinnan välillä (Bushnell ym. 2004). Tämän vuoksi ei ole suoraan ennustettavissa, kuinka eri henkilöt kokevat kivun.

2.4 Kipuaistimuksen modulaatio

Kipuaistimuksen säätelyä hermostossa kutsutaan modulaatioksi. Modulaatio voi olla inhibitorista tai eksitatorista ja sitä tapahtuu sekä keskushermoston että selkäytimen tasolla. Kivun inhibitorinen säätely tapahtuu niin kutsuttujen laskevien inhibitoristen ratojen kautta. Laskevat inhibitoriset radat lähtevät keskiaivojen alueelta ja laskevaan modulaation osallistuvat muun muassa otsalohko, insula, ACC, hypotalamus, PAG (aivojen harmaa aine) sekä NCF (nucleus cuneiformis). Laskevien ratojen inhibitorisina välittäjäaineina toimivat muun muassa opioidipeptidit ja noradrenaliini. Kipua voimistavaa säätelyjärjestelmää kutsutaan kivun fasilitaatioksi. (Kalso ja Konttinen 2018b.)

Porttikontrolliteoria selittää kipuaistimuksen inhibitorista säätelyä selkäytimen tasolla. Selkäytimen substantia gelantiosassa sijaitseva spontaanisti aktiivinen inhibitorinen välineuroni estää kipuaistimuksen etenemistä nosiseptisestä säikeestä projektioneuroniin ja näin edelleen selkäydintä ylöspäin ja aivoihin. Painetta aistivat ei-nosiseptiset säikeet (A β -säikeet) aktivoivat inhibitorista välineuronia, kun taas nosiseptiset säikeet (C-säikeet) inhiboivat sitä. Nosiseptisen säikeen estäessä interneuronin inhiboivaa vaikutusta syntyy disinhibiatio ja kipusignaali pääsee välittymään nosiseptorista projektioneuroniin. Kipuaistimuksen välittymisen eteenpäin määrittelee siis nosiseptisten- ja ei-nosiseptisten säikeiden aktiivisuuden suhde. Kun ei-nosiseptisen säikeen mekaaninen ärsytys on tarpeeksi

suuri, kipusignaalin eteneminen estyy selkäytimen takasarvesta eteenpäin. (Kalso 2017, Haanpää ja Soinila 2014.)

Porttikontrolliteoriaa hyödynnetään esimerkiksi TENS-laitteessa, joka lähettää iholle pientä sähkövirtaa jatkuvana virtana tai lyhyempinä sykäyksinä. Sähkövirta aktivoi mekanoreseptoreita, jotka puolestaan aktivoivat inhibitorisia välineuroneita. Siten TENS-laitte estää kipusignaalien etenemistä selkäytimen takasarvesta projektioneuroniin ja siitä edelleen aivoihin. (Kalso 2017.)

3 Kivun kroonistuminen

3.1 Kivun kroonistumisen mekanismit

Kivun kroonistumiselle on olemassa useita teorioita, ja asiaa tutkitaan paljon. Pitkään jatkuvan kipuärsyksen seurauksena ääreis- ja keskushermosto voivat herkistyä kipusignaalille (Bushnell ym. 2013), jolloin pienikin ärsyke voi aiheuttaa kipua, ja kipu muuttuu pitkäkestoiseksi. Kipureittien pitkäaikainen aktivoituminen esimerkiksi jatkuvan kudonvaurion aiheuttaman tulehduksen yhteydessä voi saada aikaan pysyviä muutoksia hermostossa (Kalso ja Konttinen 2018b).

Muutokset voivat tapahtua joko ääreis- tai keskushermoston tasolla. Perifeerisen tuntohermon katketessa sen metabolia voi häiriintyä, mikä johtaa hermon distaalisen pään degeneraatioon. Samalla hermon proksimaaliseen päähän kehittyy neurooma, joka voi herkistyä ärsykkeille tai aktivoitua jopa itsestään. Tästä voi seurata esimerkiksi allodyniaa, eli kipuvastetta yleensä kivuttomalle ärsykkeelle, tai hyperpatiaa, eli kipuaistimuksen jatkumista ärsyksen jatkuttua. Paksujen myeliinitupettomien hermosyiden tuhoutuminen voi aiheuttaa neuropaattisen kiputilan, sillä paksujen myeliinitupettomien hermosyiden aktivoituminen estää C-hermosyiden välittämää kipuimpulsseja. Näiden hermosolujen vaurioituttua inhibitorinen signaali ei toimi, ja C-syissä välittyvä hermoimpulssi aiheuttaa edetessään kipuaistimuksen. (Kalso ja Konttinen 2018b.)

Useissa tutkimuksissa on myös osoitettu, että kroonisesta kivusta kärsivillä potilailla kivun laskeva modulaatio voi olla häiriintynyt (Bushnell ym. 2013). Normaalisti tämä järjestelmä vähentää kipua ja vaikuttaa estävästi kivun havaitsemiseen. Laskevat inhibitoriset radat voivat vaurioitua esimerkiksi hermovaurion yhteydessä selkäyttimeen saapuvan voimakkaan hermoärsytyksen seurauksena. Vastaavalla mekanismilla voi tapahtua hermosolutuhoa myös muualla keskushermostossa, kun hallitsemattomasti vapautuvat aminohapot vaurioittavat hermosolua, mitä kutsutaan eksitotoksisuudeksi. (Kalso ja Konttinen 2018b.) Aivojen kuvantamistutkimuksissa on myös havaittu, että kroonisesta kivusta kärsivillä potilailla voi olla häiriöitä endogeenisissä kipua säätelevissä järjestelmissä (Bushnell ym. 2013).

Kivun mahdollinen kroonistuminen riippuu muun muassa kivun taustalla olevasta sairaudesta, yksilön geneettisistä ominaisuuksista ja psykososiaalisista tekijöistä. Yksilöiden välillä on merkittäviä eroja kivun kroonistumisessa, ja toiset ovat alttiimpia pitkään kestäville kiputiloille. Esimerkiksi ahdistuneisuus ja kivun pelko lisäävät riskiä kivun kroonistumiselle (Haanpää ja Vainio 2018).

3.2 Kivun kroonistumisen ehkäiseminen

Kipua on tärkeää estää kroonistumasta, sillä pitkäaikainen kipu saa aivoissa aikaan pysyviä muutoksia, joiden vuoksi liian myöhään aloitetulla kivun tai fyysisen vamman hoidolla ei saada vaikuttavia tuloksia. Kun kroonisen kivun hoito aloitetaan varhaisessa vaiheessa, ei keskushermoston muutoksia ehdi syntyä. Kivunhoidon alkuvaiheessa tärkeää on riittävä kipulääkitys.

Riittävän kipulääkityksen lisäksi on olennaista erottaa henkilöt, joilla on merkittäviä riskitekijöitä kivun kroonistumiselle. Psykososiaaliset tekijät, kuten ahdistuneisuus, kivun katastrofointi tai kivun pelko lisäävät todennäköisyyttä kroonisen kiputilan kehittymiselle. Riskiryhmien henkilöiden tulisi saada moniammatillista apua kipuunsa ja heille olisi luotava yksilölliset varhaiskuntoutustoimet, joilla ehkäistään kivun kroonistumista. (Haanpää ja Vainio 2018)

4 Kroonisen kivun yksilölliseen kokemiseen vaikuttavat tekijät

4.1 Genetiikka

Kivun kokemukseen vaikuttavia geneettisiä tekijöitä on tutkittu viime vuosina yhä enemmän. Sen lisäksi, että ne voivat paljastaa kivun takana olevia mekanismeja, voidaan niiden avulla myös kehitellä täsmällisiä hoitokeinoja kipuun. Kivun kokemiseen liittyvien spesifisten geenivarianttien tutkiminen on kuitenkin haastavaa, sillä ne liittyvät usein vain tiettyyn kivun muotoon, tai geenien ilmentyminen on yhteydessä sukupuoleen taikka etnisyyteen (Sipilä 2018 ks. Mogil 2012a).

Yleisimmin kipututkimuksissa on tutkittu geeniä, joka koodaa katekoli-O-metyylitransferaasia (COMT). COMT metaboloii katekoliamiineja kuten dopamiinia ja noradrenaliinia ja se on yhdistetty kipuun liittyvien μ -opioidireseptorien sitoutumiseen aivoissa. Myös μ -opioidireseptoria koodaavalla geenillä (OPRM1) on osoitettu olevan yhteyttä kipuvasteisiin. (Fillingim 2017.) COMT:n on osoitettu lievittävän kivun lisäksi myös psykologisia tekijöitä kuten masennusta ja ahdistuneisuutta, kivun katastrofointia ja vihan säätelyä (Sipilä 2018).

Genetiikka voi vaikuttaa myös Na^+ -kanavien toimintaan. Natrium-kanavan alatyypin $\text{Na}_v1.7$ on olennainen kipusignaalin etenemisessä, sillä se määrittää, vahvistuuko solukalvon heikko depolarisaatio. Perinnölliset $\text{Na}_v1.7$ -kanavan toimintahäiriöt aiheuttavat poikkeavuuksia kipusignaaloinnissa. Primaarinen tai idiopaattinen erytermalgia ja paroksysmaalinen ekstreemi kiputila ovat Na^+ -kanavan proteiinia koodaavan geenin mutaatioista johtuvia sairauksia, joissa esiintyy kohtauksellisia kiputiloja. Perinnöllinen $\text{Na}_v1.7$ -kanavan toimimattomuus johtaa päinvastoin kipuaistimuksen puuttumiseen kokonaan. Edellä mainittujen perinnöllisten sairauksien lisäksi $\text{Na}_v1.7$ -kanavaa koodaavan geenin polymorfismi vaikuttaa yksilölliseen kipuherkkyyteen sekä kivun kroonistumiseen. (Kalso 2018b.)

4.2 Sukupuoli

Useissa eri tutkimuksissa on saatu yhdenmukaisia tuloksia siitä, että naisilla on miehiä alhaisempi kipukynnys. Naiset raportoivat korkeampia tuloksia kivun mittauksissa ja tunnistavat erilaisia kipuja miehiä herkemmin (Mogil 2012b). Syytekijöitä eroille on tutkittu paljon, mutta selkeää mekanismia on ollut vaikeaa osoittaa. Useimmat esille tulleet tulokset viittaavat erojen johtuvan pääosin psykososiaalisista tekijöistä, mutta myös hormonaalisilla eroilla on mahdollisesti oma vaikutuksensa.

Naisten hormonikierto vaikeuttaa sen tutkimista, ovatko naiset miehiä herkempiä kivulle. Naisten yksilöllinen kipuherkkyys voi muuttua kuukautiskierron vaiheen mukaan. Myös jotkin kroonista kipua aiheuttavat sairaudet voivat esiintyä voimakkaampina tietyssä hormonikierron vaiheessa (Sherman ym. 2006).

Eläintutkimuksissa on havaittu viitteitä siitä, että estradioli ja progesteroni aiheuttavat heikentynyttä kipuherkkyttä (Mogil 2012b, ks. Kuba ym. 2005 & Craft 2007). Tämä ristiriidassa sen näkemyksen kanssa, että naiset olisivat miehiä herkempiä kivulle. Toisaalta estradiolin ja progesteronin vaikutukset kipuherkyyteen voivat selittää, miksi naisten kipuherkkyys vaihtelee kuukautiskierron mukaan.

On saatu näyttöä siitä, että sukupuolihormonit vaikuttavat elimistön tulehdusvasteeseen ja tätä kautta esimerkiksi vamman seurauksena ilmenevään kipuun. Naisilla kuukautiskierron mukaan muuttuvat estrogeenipitoisuudet lisäävät välillisesti proinflammatorisia sytokiinejä, mikä johtaa immuunivasteen voimistumiseen, joka taas voi tuottaa kipua. Tällä on merkitystä etenkin neuropaattisessa kivussa, ja se selittää osittain, miksi naiset ovat herkempiä neuropaattisten kiputilojen kehittymiselle. (Rosen ym. 2017.)

Testosteronin on esitetty lisäävän anti-inflammatoristen sytokiinien tuotantoa, mistä johtuen miesten immuunivaste traumalle tai vammalle on naisia heikompi (Rosen ym. 2017). Tämän seurauksena miesten kipukynnys on korkeampi, kipu kestää lyhemmän aikaa ja kroonistuu harvemmin.

Psykososiaaliset tekijät sukupuolten välillä vaikuttavat merkittävästi kivun kokemiseen. Naisilla on havaittu esiintyvän enemmän kipuun liittyvää katastrofointia ja huolta (Meints ym. 2016), jotka ovat yhteydessä kivun voimakkaampaan kokemiseen. Tutkimukset ovat myös osoittaneet sukupuolen voivan vaikuttaa siihen, kuinka psykologiset tekijät, kuten viha, vaikuttavat kivun kokemiseen ja siitä raportointiin (Sipilä 2019 ks. Bruehl ym. 2007).

Sosiaaliset tekijät ja ympäristön odotukset voivat aiheuttaa harhaa sukupuolten välisiin eroihin kipuraportoinnissa, sillä miesten oletetaan raportoivan vähemmän kipua kuin naisten (Robinson ym. 2001). Naisilla sen sijaan kivun ilmaiseminen on sosiaalisesti hyväksyttävämpää. Naiset myös käyttävät terveydenhoitopalveluja miehiä enemmän kivuliaiden sairauksiensa hoitoon (Briscoe ym. 1987). Tästä ei voida kuitenkaan tehdä suoraa johtopäätöstä, että naiset kokisivat kipua enemmän vaan on myös mahdollista, että naiset hakeutuvat hoitoon miehiä herkemmin. Aineistoissa esiintyvä naisten suurempi kipuherkkyys

voi siis johtua osittain yhteiskunnallisista rakenteista johtuvista raportointiharhoista, naisten hakeutumisesta tehokkaammin terveydenhoitoon sekä sosiaalisista odotuksista miehiä kohtaan.

4.3 Ikä

Useat kipua aiheuttavat sairaudet, kuten esimerkiksi nivelrikko ja syövät, lisääntyvät ikääntyessä. Iäkkäämmässä väestössä havaitaan siksi enemmän pitkäaikaista kipua. Tutkimuksilla on selvitetty, johtuuko iäkkäämmän väestön korkeampi kivuliaisuus ainoastaan lisääntyneistä sairauksista vai muuttuuko myös yksilöllinen kivun kokeminen ihmisen ikääntyessä. Itse asiassa on osoitettu, että iän myötä herkkyys lyhyille iholle kohdistuville kipuärsykkeille, kuten lämpöärsykkeelle, vähenee, mutta herkkyys syvempiin kudoksiin vaikuttaviin kipuärsykkeisiin lisääntyy (Fillingim ym. 2016). Tämä on mahdollisesti yhteydessä siihen, että kipuperkkyys laskee iän myötä, mutta kivun sietokyky ei (Lautenbacher ym. 2017). Ikääntyminen siis vähentää kipuperkkyyttä alemman kivun intensiteetin suhteen, mutta suuren intensiteetin kipu koetaan ikääntyneiden keskuudessa vähintään yhtä epämiellyttävänä kuin nuoremmilla henkilöillä.

Rintasyöpöpotilailla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että nuori ikä on riskitekijä voimakkaammalle akuutille sekä krooniselle kivulle. Nuoremmilla henkilöillä voimakkaampaan kivun kokemiseen vaikuttavat suurempi ahdistuneisuus sekä heikompi vihan kontrollointi. Syöpäkivun tapauksessa tätä selittää mahdollisesti myös se, että nuorempien on vaikeampaa hyväksyä syöpädiagnoosi. Heillä voi olla myös pieniä lapsia, mikä voi aiheuttaa tilanteessa ahdistusta. Toisaalta tutkimuksissa on myös osoitettu, että yli 65 vuoden ikä lisäsi riskiä kokea pitkittynyttä kipua yli kuuden kuukauden jälkeen rintasyöpöleikkauksesta. Yksi teoria ikääntyneiden lisääntyneen kivun takana voi olla diffuusion haitallisen estokontrollonin (diffuse noxious inhibitory control, DNIC) heikkeneminen iän myötä. (Sipilä 2018.)

Yksilöllinen kipukokemus ei siten ole johdonmukaisesti ennustettavissa iän perusteella. Ikääntyessä myös useat psykososiaaliset tekijät voivat vaikuttaa voimistuneeseen kivun kokemiseen. Kognitiivisten toimintojen heikkeneminen, heikentynyt unenlaatu ja vähäisempi sosiaalinen tuki ovat yhteydessä kivun kokemiseen (Racine ym. 2012). Kognition tason heikentyessä ikääntyneillä voi myös olla haasteita saada kipunsa riittävää ja oikeanlaista lääkitystä sekä hoitoa, mikä lisää kivun epämiellyttävyyttä sekä voimakkuutta.

4.4 Masennus ja ahdistuneisuus

Yleisiä kipuun liittyviä tunnereaktioita ovat pelko, ahdistus, masentuneisuus, viha ja syyllisyys. Nämä ovat normaaleja reaktioita kipuun, eivätkä sellaisenaan viittaa sairauteen. Kivun pitkittyessä ja kroonistuessa emotionaaliset tekijät voivat voimistua ja nousta valitseviksi ajatuksiksi kipuun liittyen. Pitkäaikainen kipu ja pelko kivun pysyvyydestä sekä esimerkiksi työ- tai liikkumiskyvyn menetyksestä voivat johtaa masennukseen. Tutkimuksissa on osoitettu, että kroonisesta kivusta kärsivillä ihmisillä on muita enemmän ahdistuneisuushäiriöitä (Linton ym. 2000) ja arviolta 52 % kroonisen kivun potilaista täyttää masennustilan kriteerit (Bair ym. 2003). Kivun negatiivinen vaikutus mielialaan on usein yhteydessä myös heikkoon hoitotulokseen (Main ym. 2008).

Psykologisten tekijöiden ja kivun välinen yhteys on kaksisuuntainen. Pitkäaikainen kiputila lisää ahdistuneisuutta ja masennusta, ja toisaalta kognitiivisten toimintojen sekä tunnereaktiivisuuden tiedetään vaikuttavan kivun voimakkuuteen ja pysyvyyteen (Linton ym. 2011). Ahdistuneisuus vaikuttaa fysiologisen kipureaktion muokkautumiseen laskevan säätelyjärjestelmän kautta (Voscopoulos ym. 2010) ja kivun kognitiiviseen modulointiin (Eccleston ym. 1999). Kivun kokemus voi siten voimistua ahdistuneella tai masentuneella henkilöllä.

Kivun kognitiiviseen käsittelyyn osallistuvat aivojen laskevat säätelyjärjestelmät ovat myös osana tunteiden ja ahdistuneisuuden säätelyssä. Näiden alueiden toiminnan häiriintyessä myös kognitio ja tunteiden käsittely voivat häiriintyä (Bushnell ym. 2013). Tämä voisi osittain selittää, miksi pitkäaikaisesta kroonisesta kivusta kärsiville potilaille kehittyy usein myös masennusta sekä ahdistuneisuushäiriöitä.

Tutkimuksissa on havaittu, että kroonisen kipuoireilun aiheuttama psykososiaalinen oireilu voi kanavoitua somatisaatioksi. Somatoformisissa häiriöissä potilaalla on oireita, kuten kroonista kipua tai neurologisen sairauden oireita, jotka eivät ole selitettävissä minkään ruumiillisen sairauden oireina. Esimerkiksi purentaelimistön kipu- ja toimintahäiriöstä (temporomandibular disorder, TMD) kärsivillä potilailla on saatu viitteitä siitä, että psykososiaalinen oireilu voi kanavoitua purentaelimistön kipuoireiksi (Milica ym. 2021). Somatoformista häiriötä sairastavien potilaiden hoidossa on tärkeää huomioida, että oireet eivät ole kuvitteellisia tai tahdonalaisia vaan fyysisen sairauden puutteesta huolimatta todellisia.

Myös positiivisen mielialan ja kivun kokemisen välillä on havaittu yhteys. Sen lisäksi, että negatiivisten tunteiden on osoitettu lisäävän kipua, positiivinen mieliala lieventää kivun tuntemusta (Villemure ym. 2009). Tätä havaintoa voidaan käyttää tukena kroonisen kivun hoidossa pyrkimällä hoitamaan kivun lisäksi myös potilaan mielialaa.

4.5 Asenteet ja uskomukset

Kaikilla on odotuksia siitä, miltä kivun tulisi tuntua. Rintasyöpäpotilaita tutkittaessa havaittiin, että voimakkaan leikkauksen jälkeisen kivun odotus vaikutti kivun voimakkuuteen (Sipilä 2018). Odotukset ja asenteet voivat siis omalta osaltaan vaikuttaa koetun kivun voimakkuuteen sekä epämiellyttävyyteen.

Kivun ennakoinnista on myös hyötyä, sillä sen avulla ärsykeitä voidaan tulkita nopeasti ja suuri määrä informaatiota voidaan käsitellä tehokkaasti. Ennakoinnista on kuitenkin haittaa silloin, kun ärsyke tulkitaan todellista kudosaauriota suuremmaksi ja kipu näyttäytyy tästä johtuen suhteettoman voimakkaana vaurioon nähden. Kivun odotuksen merkitys havaitaan myös neuronitasolla. Kun koehenkilö ei tiedä kuinka voimakas kipuärsyke on tulossa, aivoissa aktivoituu suurempi neuronijoukko kivun tunnepuolta käsittelevillä alueella (ACC) kuin tilanteessa, jossa hänelle on kerrottu, mitä on odotettavissa (Pirttilä ja Nybo 2004, Kalso ja Kontinen 2018b).

Kipuun liittyvän katastrofoinnin on soitettu olevan riskitekijä voimakkaammalle akuutille sekä krooniselle kivulle (Khan ym. 2011). Kivun katastrofointi on liioiteltua ja negatiivista suhtautumista kipuun. Potilaan suhde kipuun on vääristynyt, ja hän on luonut kognitiivisen mallin, joka suurentele kipua ja sen seurauksia ennakoiden näitä todellista pahemmiksi. Henkilöt, joilla esiintyy kivun katastrofointia, ovat suhteettoman huolestuneita kivusta. Kivun katastrofointi onkin yksi ahdistuneisuuskirjon oireista ja se liittyy lisääntyneeseen tietoisuuteen kehon tuntemuksista sekä kivusta (Khan ym. 2011). Tähän liittyy useita haasteita kivun hoitoon sekä kuntoutumisen motivoituneisuuteen. Kivun katastrofointi onkin tärkeä hoitokohde, ettei kipu pitkity ja toipuminen vaikeudu.

Kipuun liittyviä odotuksia voidaan käyttää myös positiivisessa tarkoituksessa. Kivun lievityksen odotus helpottaa kipua jo itsessään, mikä on tärkeä osa lumevaikutusta. Lumelääkkeen vaikutus on merkittävä osoitus siitä, että psykologiset tekijät vaikuttavat merkittävästi kivun kokemiseen. (Sipilä 2018)

Osa kipuun liittyvistä uskomuksista on sidonnaisia kulttuuriin ja toimintamalleihin yhteisössä. Kivun ajatellaan viestivän vaarasta ja fyysisestä uhasta. Näin ei kuitenkaan ole aina etenkin kroonisen kivun kohdalla. Useissa kulttuureissa on pitkään ollut uskomuksena, että liikkuminen voi pahentaa vammaa. Tämän seurauksena ihmiset välttävät liikkumista, vaikka todellisuudessa kipu sallisi sen. Liikkumattomuus taas voi estää vamman paranemista, minkä seurauksena kipu lisääntyy (Linton ym. 2011). Näin uskomukset lisäävät kipukokemusta henkilön oman toiminnan kautta.

Sosiaalisella ympäristöllämme on merkittävä vaikutus kipuun liittyviin uskomuksiin ja asenteisiin. Opimme käyttäytymis- ja ajatusmallimme suurelta osin ympäröiviltä ihmisiltä ja heijastamme näin omaa kulttuuriamme. Kipuaistimusten tulkinta ja sen seurauksena tapahtuva käyttäytyminen on siis osittain sosiaalisesti opittua.

5 Kroonisen kivun hoito

5.1 Yleistä

Kivun hoito varhaisessa vaiheessa on tärkeää, jotta voidaan välttyä hermostollisilta ja psykososiaalisilta muutoksilta, jotka johtuvat pitkittyneestä kivusta. Usein kivun hoito alkaa kuitenkin vasta, kun kipu on ehtinyt jo kroonistua. Ongelmallista on myös se, että kroonisen kivun hoito on usein lähinnä oireenmukaista. Kivun hoidossa tulisi aina keskittyä myös kivun alkulähteille ja pyrkiä toteuttamaan syynmukaista hoitoa.

Kroonisen kivun hoito koostetaan usein yhdistelemällä eri hoitomekanismeja yksilöllisesti potilaan ominaisuuksien sekä kivun etiologian mukaan (Haanpää 2010). Hoidon tavoitteena on potilaan elämänlaadun sekä toimintakyvyn parantaminen. Hoidon tavoitteet vaihtelevat myös potilaan kivun mekanismin mukaan. Muun kuin syöpään liittyvän kroonisen kivun hoito eroaa paljon syöpäkivun hoidosta, sillä syöpäkivun hoidossa hyväksyttävät haittavaikutukset ja hoidon indikaatiot arvioidaan monelta osin eri tavoin.

5.2 Lääkkeellinen hoito

5.2.1 Depressiolääkkeet

Trisykliset masennuslääkkeet ovat tehokkaita erityisesti kroonisen hermovauriokivun hoidossa, ja ne ovatkin ensisijainen hoitovaihtoehto neuropaattisen kivun hoitoon (Haanpää 2010). Niiden on todettu toimivan hyvin myös muun muassa reuman ja fibromyalgian aiheuttamaan kipuun sekä jännityspäänsäryn ja migreenin estolääkkeinä. Trisyklisten masennuslääkkeiden analgeettinen teho tulee esille ennen antidepressiivistä vaikutusta, vaikkakin kipupotilaan krooninen masennus voi hankaloittaa lääkkeiden analgeettisen tehon arviointia. Analgeettinen teho perustuu kivun välityksessä tärkeiden noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton estoon hermosoluissa sekä Na⁺-kanavien salpaamiseen.

Trisyklisillä masennuslääkkeillä on lukuisia haittavaikutuksia, kuten väsymys, sekavuus ja vapina. Antikolinergiset haittavaikutukset rajoittavat näiden käyttöä vanhuksilla. (Kalso 2018c.)

SNRI-lääkkeitä (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä) käytetään myös kroonisen kivun hoitoon. Näillä on vähemmän antikolinergisiä vaikutuksia kuin trisyklisillä masennuslääkkeillä. Esimerkiksi duloksetiinia käytetään perifeerisen diabeettisen neuropatian aiheuttaman kivun hoitoon. Myös venlaflaksiini toimii neuropaattisen kivun lääkkeenä, kun sitä käytetään tarpeeksi suurina vuorokausiannoksina. (Kalso 2018c.)

5.2.2 Epilepsialääkkeet

Epilepsialääkkeitä käytetään erityisesti neuropaattisen kivun hoidossa. Epilepsialääkkeet estävät spontaanien hermoimpulssien syntymisen vaurioituneessa hermossa, joten niistä on apua etenkin yllättävään sähköiskumaiseen kipuun, kuten kolmoishermostosärkyyn. Tämän lisäksi epilepsialääkkeitä käytetään kivun hoidossa muun muassa diabeettisen neuropatian ja postherpeettisen neuralgian hoitoon. (Haanpää 2010, Kalso 2018c.)

Epilepsialääkkeistä erityisesti pregabaliinia ja gabapentiiniä käytetään suuremmissa määrin kivun kuin epilepsian hoitoon. Näiden analgeettinen teho perustuu Na⁺ -kanavien salpaamiseen tai GABAn (gamma-aminovoihapon) määrän kasvuun. GABA on keskushermoston tärkein inhibitorinen välittäjäaine, joten sen määrän lisäyksellä on merkitystä kivun inhibition lisääntymiseen. Neuropaattisen kivun hoidossa epilepsialääkkeitä voidaan yhdistää trisyklisiin masennuslääkkeisiin paremman hoitovasteen saamiseksi. (Kalso 2018c.)

5.2.3 Opioidit

Opioideja tulee harkita kroonisen kivun hoitona vasta silloin, kun muut hoitokeinot on kokeiltu ja niillä ei ole saatu riittävää vastetta. Opioidihoito onkin pääsääntöisesti vain väliaikainen ratkaisu opioidien aiheuttamista haittavaikutuksista sekä helposti kehittyvästä fyysisestä ja psyykkisestä riippuvuudesta johtuen. (Kalso 2018c.) Tramadolia, joka on heikko opioidi, voidaan käyttää nosiseptiivisen ja neuropaattisen kivun hoitoon (Haanpää 2010). Vahvoja opioideja käytetään lähinnä syöpäkivun hoitoon.

Kipulääkkeinä käytettyjen opioidien vaikutukset välittyvät μ -opioidireseptorien kautta, joita sijaitsee selkäytimessä, keskiaivoissa, aivorungossa ja aivokuorella. Opioideja sitoutuu reseptoreihin lähinnä ACC:lla ja prefrontaalisella korteksilla, jotka ovat kipujärjestelmän mediaalista osaa ja osallistuvat kipuaistimuksen tunnepuolen säätelyyn. (Kalso 2018c.) Pitkäaikaisen käytön seurauksena opioideille kehittyy usein toleranssi keskushermoston adaptaation seurauksena. On myös havaittu, että opioidien käyttö voi herkistää kipujärjestelmää. (Kalso 2018c.)

Lääkkeenä käytettävien eksogeenisten opioidien lisäksi elimistö tuottaa omia endogeenisiä opioideja, joita ovat muun muassa endorfiinit. Nämä toimivat kehon omina kivunlievittäjinä. Endogeenisten opioidien vaikutuksen pitkittämiseksi on kehitetty entsyymi-inhibiittoreita, jotka estävät endogeenisten opioidien hajoamista elimistössä. Näin endogeenisten opioidien

vaikutusaika pitenee ja elimistön oma kivunlievitys toimii tehokkaammin. (Kalso ja Konttinen 2018b.)

5.2.4 Muut lääkehoidot

Kroonista kipua voidaan hoitaa myös paikallisesti esimerkiksi puuduteaineiden kuten lidokaiinin avulla. Paikallisessa käytössä lääke annostellaan hoidettavalle alueelle kalvon avulla tai emulsiona. Kalvoa tai emulsiota voidaan käyttää ainoastaan paikoissa, joiden sijainti mahdollistaa sen. Tämän vuoksi näiden käyttökohteet ovat hyvin rajallisia. Lidokaiinin analgeettinen teho perustuu Na⁺-kanavien salpaamiseen. (Kalso 2018c.)

Tulehduskipulääkkeiden käyttöä pitkäaikaisessa kivunhoidossa vältetään niiden maha-suolikanavan haittavaikutuksen vuoksi. Lisäksi niiden vaikutus pitkäaikaiseen tulehduskipuun on heikko. Tulehduskipulääkkeiden vaikutus krooniseen kipuun on kuitenkin parempi kuin parasetamolin. Tulehduskipulääkkeitä käytetään muun muassa reuma- ja artroosikipuihin sekä syöpäkipuun. Neuropaattiseen kipuun tulehduskipulääkkeistä ei ole hyötyä. (Kalso 2018c.)

5.3 Lääkkeetön hoito

5.3.1 Psykologiset menetelmät

Psykologiset menetelmät eivät tähtää kivunhoidossa kivun poistamiseen, vaan ne pyrkivät vaikuttamaan potilaan kipukäyttäytymiseen ja -kokemukseen. Tehokas psykologinen menetelmä on tarkkaavaisuuden kiinnittäminen toisaalle. Tarkkaavaisuuden kiinnittäminen toisaalle muuttaa kivun epämiellyttävyyttä, muttei yleensä vaikuta kivun voimakkuuteen. (Elomaa ja Sipilä 2018.) Myös meditaatio kivunhoitomenetelmänä perustuu huomion kiinnittämiseen toisaalle pois kivusta ja toisaalta kivun hyväksymiseen. Meditaation avulla potilaat saavat hallinnan tunnetta kipuunsa ja rentoutuvat.

Tunnetilan muutokset vaikuttavat kivun tuntemiseen. Negatiivinen mieliala voimistaa kivun kokemusta ja positiivinen lieventää kipua laskevien säätelyjärjestelmien kautta. Myös kivun lievityksen ennakointi aktivoi laskevaa säätelyjärjestelmää, mikä toimii ensisijaisena analgeettisena tekijänä plasebossa. Tämän lisäksi lumehoito lisää elimistön omaa endogeenisten opioidien aktiivisuutta esimerkiksi ACC:lla. (Bushnell ym. 2013) Lumehoito ja tunnetilojen säätely toimivat siis pitkälti samojen kivun emotionaaliseen säätelyyn liittyvien mekanismien kautta.

Psykoterapiamuodoista kognitiivisella käyttäytymisterapialla on osoitettu olevan selkein vaikutus kivun hoidossa (Williams yms. 2020). Kognitiivisella käyttäytymisterapialla pyritään saamaan aikaan muutoksia käyttäytymisessä, ajattelussa sekä tunnetiloissa itsehavainnointimenetelmien avulla. Kognitiivinen käyttäytymisterapia tähtää negatiivisten ajatusten ja tunnetilojen käsittelyyn niin, että kipua ylläpitävät mekanismit helpottaisivat ja kipukäyttäytyminen muuttuisi. Myös käyttäytymisterapian on osoitettu auttavan kivun hoidossa etenkin tarkasteltaessa terapian vaikutusta kipupotilaan toiminnan heikentymiseen ja ahdistukseen (Williams yms. 2020). Psykoterapiaa käytetään kivunhoidossa usein yhdistelmähoitona muiden hoitojen, kuten lääkityksen tai fysiologisten hoitokeinojen, ohella. Psykoterapioiden etuna on se, että niillä ei ole juurikaan raportoituja haittavaikutuksia.

5.3.2 Stimulaatiohoidot

Transkutaaninen sähköinen hermostimulaatio (Transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) on sähköisistä stimulaatiohoidoista eniten käytetty. Sitä käytetään kroonisen kivun hoidossa erityisesti tuki- ja liikuntaelimestön kiputiloihin, hermovauriokipuun sekä neuropaattiseen kipuun. TENS-hoidon kipua lievittävä vaikutus perustuu porttikontrolli- ja endorfiiniteorioihin sekä selkäytimen tasolla tapahtuvaan reflektoriseen reaktioon. Endorfiiniteorian mukaan sähköstimulaatio saa aikaan kipuaistimusta säätelevien ja lievittävien morfiinin kaltaisten välittäjäaineiden kuten endorfiinin vapautumista selkäytimessä ja aivoissa. Reflektorisessa reaktiossa sähköimpulssi saa aikaan segmentaalisen refleksin, jossa keskushermostoimpulssista seuraa refleksinomaisen kipua lievittävä viesti selkäytimeen. (Haanpää ja Pohjolainen 2018a.) Porttikontrolliteoriaan perustuva kipua lievittävä vaikutus on käsitelty luvussa 2.4. TENS-hoidon etuna on edullinen hinta sekä helppokäyttöisyys, sillä potilas voi kantaa laitetta mukanaan ja hoitaa kipuaan omatoimisesti.

Selkäytimen stimulaatiota (spinal cord stimulation, SCS) käytetään etenkin vaikean perifeerisen neuropaattisen kivun ja monimuotoisen paikallisen kipuoireyhtymän (complex regional pain syndrome, CRPS) hoitoon. SCS:n avulla voidaan hoitaa myös sepelvaltimotaudista aiheutuvia kipuja. SCS:ssa elektrodit asennetaan selkäytimen epiduraalitalaan, missä sähköstimulaatio kohdistuu selkäytimen takajuosteisiin. Hoitomuoto tehoaa ainoastaan neuropaattiseen kipuun, eikä sillä ole todettu olevan lievittävää vaikutusta nosiseptiseen kipuun. Näin ollen vaikutus ei voi perustua porttikontrolliteoriaan, vaan kipua lievittävän vaikutuksen takana on luultavimmin selkäytimen hermoratojen eksitatoristen välittäjäaineiden vapautumisen väheneminen sekä inhibitoristen välittäjäaineiden

lisääntyminen. (Haanpää 2010, Haanpää ja Pohjolainen 2018b.) Selkäytimen stimulaatio on kallis hoitomuoto, joten oikea potilasvalinta on tärkeää.

Edellä mainittujen lisäksi kroonisen kivun hoitoon käytetään motorisen aivokuoren stimulaatiota (MCS) sekä transkraniaalista magneettistimulaatiota (TMS). Motorisen aivokuoren stimulaatiota käytetään etenkin kasvojen alueen kolmoishermoston hoidossa, mutta sen tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. MCS saa mahdollisesti aikaan endogeenisten opioidien vapautumista, mikä vaikuttaa kipua lievittävästi. MCS on vaativa ja kallis menetelmä, sillä motorisen aivokuoren stimulaatio tapahtuu kallon läpi epiduraalitalaan porattavien elektrodien kautta. Transkraniaalisessa magneettistimulaatiossa sähköinen stimulaatio tapahtuu kallon ihon päältä eikä vaadi invasiivisia toimenpiteitä. Sitä käytetään neuropaattisen kivun hoidon lisäksi masennuksen hoitoon, jolloin voidaan samalla hoitokäynnillä hoitaa myös kiputilaan masennusta suuntaamalla hoitoa eri aivoalueille. Hoito perustuu hermosolujen aktivaatioon hermosolukalvon depolarisaation avulla. (Jääskeläinen ym. 2018.) TMS on verrattain uusi hoitomuoto, ja sen käytön laajentamista neuropaattisen kivun lisäksi muihinkin kiputiloihin tutkitaan paljon.

5.3.3 Fysioterapeuttiset menetelmät

Fysioterapeuttisia menetelmiä käytetään joidenkin kroonisten kiputilojen hoidossa. Fysioterapeuttisiin hoitoihin kuuluvat terapeuttiset harjoitteet sekä manuaalinen ja fysikaalinen terapia. Hoitona voidaan käyttää yhtä tai useampaa osa-aluetta. Toiminnallisilla harjoitteilla pyritään palauttamaan ja ylläpitämään kehon lihasvoimaa sekä liikeratoja, mikä parantaa potilaan toimintakykyä ja lieventää kroonista kipua. Terapeuttisen harjoittelun on todettu auttavan etenkin tuki- ja liikuntaelimsairauksien aiheuttamiin kipuihin. Toiminnallisista harjoituksista on havaittu olevan apua myös TMD-peräisiin kipuihin. (Pohjolainen 2018.)

Manuaalista terapiaa ovat hieronta sekä nivelten mobilisointi ja manipulointi. Hieronnan teho perustuu porttikontrolli- ja endorfiiniteoriaan, reflektoriseen reaktioon sekä hermoston ja lihasten rentouttamiseen. Hieronnan on todettu auttavan etenkin krooniseen alaselkäkipuun. (Pohjolainen 2018.)

Fysikaalisissa hoitokeinoissa hoito tapahtuu esimerkiksi lämmön, mekaanisen energian tai valon avulla. Lämpöhoitoa käytetään tuki- ja liikuntaelimsairauksien kroonisen kivun hoidossa, mutta sen vaikuttavuudesta ei paljoa tieteellistä näyttöä. Akupunktio on

tutkimustiedon perusteella tehokas hoitokeino muun muassa päänsäryn, migreenin ja puremaelimistön toimintahäiriöiden aiheuttamaan krooniseen kipuun. Akupunktion kipua lievittävä vaikutus perustuu muun muassa reflektoriseen reaktioon sekä dopaminergisten ja serotoninergeettisten kivunestomekanismien voimistumiseen. (Pohjolainen 2018.) Myös TNS-hoito kuuluu fysioterapeuttisiin hoitokeinoihin ja sitä on käsitelty erikseen luvussa 5.2.2.

5.4 Hoitomuodot tulevaisuudessa

Kroonisen kivun hoidossa käytetään tulevaisuudessa yhä enemmän yksilöllisesti suunniteltuja hoitokokonaisuuksia, joissa keskitytään lääkityksen lisäksi kivun kognition ohjailuun.

Kognitiivisen käyttäytymisterapian on osoitettu lisäävän kivun modulaatioon osallistuvien alueiden aktivaatiota (Bushnell ym. 2013), mikä puoltaa sen tehokkuutta kroonisen kivun hoitomuotona.

Myös meditaatio vaikuttaa kivun modulaatioon osallistuvien aivojen alueiden aktivaatioon. Meditaatio vähentää kivun aiheuttamaa PFC-aktivaatiota, mutta lisää aktiivisuutta ACC:lla ja anteriorisessa insulassa. Tämä lisää kivun nosiseptisen prosessoinin kognitiivista säätelyä, mikä vähentää kivun epämiellyttävyyden kokemusta. (Bushnell ym. 2013.) Mindfulness-meditaation on havaittu vähentävän kroonista kipua, mutta näytön taso on vielä heikkoa (Hilton ym. 2017). Meditaatio onkin yksi mahdollinen kroonisen kivun hoitomuoto tulevaisuudessa. Meditaation vaikutuksessa masennuksen hoidossa ja elämänlaadun paranemisessa on sen sijaan vahvempaa näyttöä (Hilton ym. 2017). Mikäli meditaation todetaan vaikuttavan merkittävästi masennuksen lisäksi myös krooniseen kipuun, se voisi olla vähäisten haittavaikutusten vuoksi merkittävä tulevaisuuden hoitomuoto masentuneille kipupotilaille.

Uudet sähköiset stimulaatiomenetelmät ovat olleet jo pitkään tutkimuksen kohteena kivun hoidossa ja motorisen aivokuoren transkraniaalisesta magneettistimulaatiosta saadaan jatkuvasti uutta tietoa. Jatkossa TMS-hoitoa voidaan käyttää perifeerisen neuropaattisen kivun ja CRPS-kipujen lisäksi mahdollisesti myös esimerkiksi fibromyalgiakipuun sekä akuuttiin postoperatiiviseen kipuun. Yhtenä tutkimuskohteena on aivojen transkraniaalinen tasavirtastimulaatio (t-DCS), mutta sen vaikuttavuudesta kivunhoidossa tarvitaan vielä lisätutkimuksia. (Jääskeläinen ym. 2018.)

Myös kivun lääkkeellinen hoito tulee luultavasti muuttumaan tulevaisuudessa. Kun kipuun vaikuttavista geneettisistä tekijöistä saadaan lisää tietoa, voidaan farmakokinetiikkaa selvittää

ja näin kivun lääkkeellistä hoitoa kohdistaa entistä paremmin. Genetiikan tutkimisen myötä saadaan mahdollisesti myös selville uusia vaikutuskohteita lääkkeille. Myös uusia hormonoiminnan kautta vaikuttavia hoitomuotoja voidaan mahdollisesti kehittää, kun sukupuolen ja sukupuolihormonien vaikutusta kipuun tutkitaan enemmän.

6 Lopuksi

Krooninen kipu heikentää henkilön elämänlaatua, ja voi aiheuttaa sosiaalisia sekä taloudellisia ongelmia. Yhteiskunnalle krooninen kipu tuo lisäkustannuksia ja heikentää tuottavuutta.

Tämän vuoksi on tärkeää selvittää, miksi objektiivisesti mitattuna samanlainen ärsyke aiheuttaa erilaisen subjektiivisen vasteen eri henkilöissä, ja mitkä ovat riskitekijöitä kivun kroonistumiselle.

Masennuksen ja ahdistuneisuuden yhteys krooniseen kipuun on osoitettu useissa tutkimuksissa, ja yhteys on kaksisuuntainen. Tämän vuoksi masennuksen tehokas ehkäisy ja hoito ehkäisevät myös kivun kroonistumista. Iän yhteys kroonisen kivun kokemiseen ei ole yksiselitteinen. Iäkkäämmät henkilöt kokevat enemmän kroonista kipua, mutta nuorempien kipuun liittyy enemmän ahdistuneisuutta.

Naissukupuoli on riskitekijä voimakkaammalle krooniselle kivulle, mutta syynä on monelta osin naisten suurempi ahdistuneisuus ja kivun katastrofointi. Naisilla sukupuolihormonit nostavat tulehdusvälittäjäaineiden tuotantoa, mikä muokkaa kipuherkkyyttä kuukautiskierron vaiheen mukaan. Miehet eivät ole yhtä herkkiä kivulle, johtuen mahdollisesti testosteronin kipukynnystä nostavasta vaikutuksesta. Miehillä myös psykososiaaliset tekijät vähentävät kivun ilmaisuun, minkä vuoksi miehet raportoivat vähemmän kipua. Genetiikka voi muokata kipuherkkyyttä esimerkiksi muutoksilla kipusignaalin välittymisessä tärkeiden hermosolun proteiinien tai endogeenisiä opioideja metaboloivien proteiinien koodaamisessa. Lisäksi genetiikka vaikuttaa kivun kokemiseen mahdollisten perinnöllisten sairauksien kautta.

Kipuun liittyvät asenteet ja odotukset muokkaavat kivun kokemista. Aiemmat kipukokemukset vaikuttavat siihen, millaista henkilö odottaa kivun olevan. Pessimistinen suhtautuminen kipuun ja kipua aiheuttavan sairauden tulevaisuuteen lisäävät kivun kokemista.

Tulevaisuudessa kroonisen kivun hoidossa otetaan yhä enemmän huomioon yksilöiden välisiä eroja kivun kokemisessa, mielentilassa, genetiikassa, potilaan odotuksissa sekä henkilökohtaisissa valmiuksissa selvitä kivun kanssa. Kivun hoitoa lähestytään monitieteellisesti ottaen huomioon niin kivun fyysiset, psyykkiset kuin sosiaalisetkin ulottuvuudet ja vaikutukset. Tulevaisuudessa sekä lääkkeellisiä että lääkkeettömiä hoitoja kohdennetaan entistä tarkemmin esimerkiksi genetiikan ja kivun etiologian perusteella. Myös lääkkeettömien hoitomuotojen osuus hoidossa kasvaa.

Lähteet

- Bair M.J., Robinson R. L., Katon W., Kroenke K. (2003): Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med.* 2003; 163:2433–2445
- Briscoe, M. E. (1987): Why do people go to the doctor? Sex differences in the correlates of GP consultation. *Soc. Sci. Med.* 25, 507–513
- Bushnell, C. M., Ceko, M., Low, A. L. (2013): Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature reviews. Neuroscience.* 2013 Jul;14(7):502-11. doi: 10.1038/nrn3516.
- Coghill, R. C., McHaffie, J. G., Yen, Y. F. (2003): Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(14), 8538-8542. doi:10.1073/pnas.1430684100 [doi]
- Eccleston, C., Crombez, G. (1999). Pain demands attention: A cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychological Bulletin*, 125(3), 356-366.
- Elomaa, Minna; Sipilä, Reetta (2018): Psykologiset menetelmät. Teoksessa Kalso, Eija ym. *Kipu*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Fillingim, R. B. (2017): Individual Differences in Pain: Understanding the Mosaic that Makes Pain Personal. *Pain.* 2017 Apr; 158(Suppl 1): S11–S18. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000775
- Haanpää, Maija (2010): Krooninen kipu. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*, 126(24):2873-6
- Haanpää, Maija; Soinila, Seppo (2014): Kipu lääketieteellisenä ongelmana. Teoksessa Soimila, Seppo ym. *Neurologia*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Haanpää, Maija; Pohjolainen, Timo (2018a): Transkutaaninen sähköinen hermostimulaatio. Teoksessa Kalso, Eija ym. *Kipu*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Haanpää, Maija; Pohjolainen, Timo (2018b): Selkäytimen stimulaatio. Teoksessa Kalso, Eija ym. *Kipu*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Haanpää, Maija; Vainio, Anneli (2018): Kroonisen kivun epidemiologia ja kustannukset. Teoksessa Kalso, Eija ym. *Kipu*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Hilton, L., Hempel, S., Ewing, A. B ym. (2016): Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of behavioral medicine* (2017) 51:199–213 doi: 10.1007/s12160-016-9844-2
- Jeremic-Knezevic, M., Knezevic, A., Boban, A., Djurovic Koprivica, D., Boban, J. (2021): Correlation of somatization, depression, and chronic pain with clinical findings of the

temporomandibular disorders in asymptomatic women. *CRANIO®*, 39:1, 17-23, doi: 10.1080/08869634.2018.1554294

Jääskeläinen, Satu; Haanpää, Maija; Pohjolainen Timo (2018): Iuvut Motorisen aivokuoren stimulaatio ja Transkraniaalinen magneettistimulaatio. Teoksessa Kalso, Eija ym. *Kipu*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Kalso, Eija (2017): Kivun välittyminen ja säätely. Teoksessa Kalso, Eija ym. *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Kalso, Eija; Konttinen, Vesa (2018a): Hermoston toimintahäiriö kroonisen kivun aiheuttajana. Teoksessa Kalso, Eija ym. *Kipu*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki

Kalso, Eija; Konttinen, Vesa (2018b): Kivun fysiologia ja mekanismit. Teoksessa Kalso, Eija ym. *Kipu*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Kalso, Eija (2018a): Kivun biologinen merkitys. Teoksessa Kalso, Eija ym. *Kipu*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Kalso, Eija (2018b): Na⁺-kanavien geneettinen säätely: kipua ja kivuttomuutta. Teoksessa Kalso, Eija ym. *Kipu*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Kalso, Eija (2018c): Kivun lääkehoito. Teoksessa Kalso, Eija ym. *Kipu*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Khan, R. S., Ahmed, K., Blakeway, E., Skapinakis, P., ... , Athanasiou, T. (2011): Catastrophizing: A predictive factor for postoperative pain. *American Journal of Surgery*, 201(1), 122-131. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.02.007 [doi]

Lautenbacher, S., Peters, J. H., Heesen, M., Scheel, J., & Kunz, M. (2017): Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 75, 104-113. doi:S0149-7634(16)30351-7 [pii]

Linton SJ, Shaw WS (2011): Impact of psychological factors in the experience of pain. *Phys Ther*. 2011; 91:700 –711.]

Main CJ, Sullivan MJ, Watson PJ. (2008): *Pain Management: Practical Applications of the Biopsychosocial Perspective in Clinical and Occupational Settings*. London, United Kingdom: Churchill Livingstone; 2008.

Meints, S. M., Stout, M., Abplanalp, S., & Hirsh, A. T. (2016). Pain-related rumination, but not magnification or helplessness, mediates race and sex differences in experimental pain. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, 2017 Mar;18(3):332-339. doi:S1526-5900(16)30330-3 [pii]

Mogil, J. S. (2012a). Pain genetics: Past, present and future. *Trends in Genetics : TIG*, 28(6), 258-266. doi:10.1016/j.tig.2012.02.004 [doi]

Mogil, J. S. (2012b). Sex differences in pain and pain inhibition: Multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(12), 859-866. doi:10.1038/nrn3360 [doi]

Pirttilä, Tuula; Nybo, Taina (2004): Kipu ja Kognitio. *Duodecim* (120) 2: 199–305

Pohjolainen, Timo (2018): Fysioterapeuttiset menetelmät. Teoksessa Kalso, Eija ym. *Kipu*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choiniere M (2012): A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain*. 2012;153(3):619–635.

Raja, S.; Carr, D.; Cohen, M.; Finnerup, N.;...;Vader, K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 161(9):p 1976-1982, September 2020. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939

Robinson, M. E., Riley, J. L., 3rd, Myers, C. D., Papas, R. K., Wise, E. A., Waxenberg, L. B., & Fillingim, R. B. (2001). Gender role expectations of pain: Relationship to sex differences in pain. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, 2(5), 251-257. doi:S1526-5900(01)79243-7 [pii]

Rosen, S., Ham, B., & Mogil, J. S. (2017). Sex differences in neuroimmunity and pain. *Journal of Neuroscience Research*, 95(1-2), 500-508. doi:10.1002/jnr.23831 [doi]

Sherman, J. J., LaResche, L (2006): Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 291(2):R245-56. doi: 10.1152/ajpregu.00920.2005.

Sipilä, Reetta (2018): Pain Sensitivity and Factors associated with the Pain Experience after Breast Cancer Treatments. Väitöskirja.

Villemure, C., Bushnell, M. C. (2009) Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *J. Neurosci.* 29, 705–715.

Voscopoulos, C., Lema, M. (2010). When does acute pain become chronic? *British Journal of Anaesthesia*, 2010 Dec;105 Suppl 1:i69-85. doi:10.1093/bja/aeq323 [doi]

Williams AC de C, Fisher E., Hearn L., Eccleston C. (2020): Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020 Aug 12;8(8). doi: 10.1002/14651858.CD007407.pub4.