

Eeva Mulo

LL, erikoislääkäri
TOTEK, TYKS ja TY, Varha
eeva.mulo@tyks.fi

**Juhani Ojala**

LL, erikoislääkäri
Aivokeskus, HUS ja HY
juhani.ojala@helsinki.fi

rTMS monimuotoisen paikallisen kipuoireyhtymän (CRPS) hoidossa

– Helsingin ja Turun kaksikeskustutkimuksen eteneminen

Nykyisellään käytössä olevat hoidot eivät tuo riittävää vastetta kaikille monimuotoisesta paikallisesta kipuoireyhtymästä (CRPS) kärsiville potilaille. Uusien hoitomuotojen tarve on ilmeinen. Monikeskustutkimus mahdollistaa riittävän potilasmäärän rekrytoimisen melko harvinaisen oireyhtymän kohdalla. Kirjoituksessamme kuvaamme Helsingin ja Turun yhteistyöprojektin kulkua.

CRPS – monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä on tyypillinen kipuklinikalla hoidettava ongelma. Kipuklinikan tehtävänä on diagnoosin varmennus, hoidon suunnittelu ja aloitus. Diagnostiikka perustuu oireiden ja löydösten kliinisiin Budapest kriteereihin (1). Tarkemmat diagnostiset tutkimukset auttavat CRPS:n luokittelussa tyyppeihin 1 ja 2, ja voivat näin tarkentaa diagnoosia. Tyypillisesti potilas löytää tiensä kipuklinikalle noin 1–4 vuoden kuluttua oireiston alusta.

Ote kipuklinikalla on moniammatillinen ja sisältää kipulääkärin tekemän kokonaisarvion ja lääkityssuunnitelman, fysioterapeutin ohjauksen ja psykologin arvion sekä ohjauksen.

Aivojen transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) on suhteellisen uusi hoitometodi hermoperäisen kivun ja myös CRPS:n hoidossa. Etuna ovat kajoamattomuus sekä hyvin harvinaiset

ja vähäiset haitat. Kontraindikaatiot ovat samat kuin pään MRI-tutkimukselle: lähinnä päähän asennetut neurokirurgiset shuntit ja kehon sisäiset stimulaattorit.

Tehohoidon puolella on pitkät perinteet yhteistutkimuksista ja suurien konsortioiden pyörittämisestä. Esimerkiksi FINNAKI ja FINNSEPSIS kokonaisuuksia ei ole voinut olla huomaamatta. Vastaavaa kokonaisuutta ei kivunhoidossa Suomessa ole, vaikka mahdollisuuksia pitäisi olla. Pienten potilasryhmien kuten CRPS tai erityistekniikoiden kuten rTMS kohdalla yhteistoiminta on hyvinkin perusteltua. Samaiset tutkimuslaitteistot löytyvät kaikista yliopistoklinikoista ja monista keskussairaaloista, kuin yksityissektoriltakin, ja hoitoprosessit ovat varsin yhtenevät.

CRPS

CRPS on tyypillisimmillään raajan ääriosan kipusairaus, jonka voi laukaista joskus melko vähäinenkin vamma. Oireyhtymä jaetaan nykyisin

>>

kahteen alatyypin: CRPS 1 (ei hermovauriota) ja CRPS 2 (todennettu hermovaurio). Patofysiologiset mekanismit tunnetaan puutteellisesti; muutoksia on kuvattu tulehdusjärjestelmässä, immunitetissa, ääreis- ja keskushermostossa sekä perimässä. Keskushermostossa tapahtuvilla neuroplastisilla muutoksilla oletetaan olevan keskeinen rooli kiputilan kehittymisessä ja etenkin sen leviämisessä. Molemmista tyypeissä sairastuneen raajan oireilu on monimuotoista ja aiheuttajaan nähden liiallista (2).

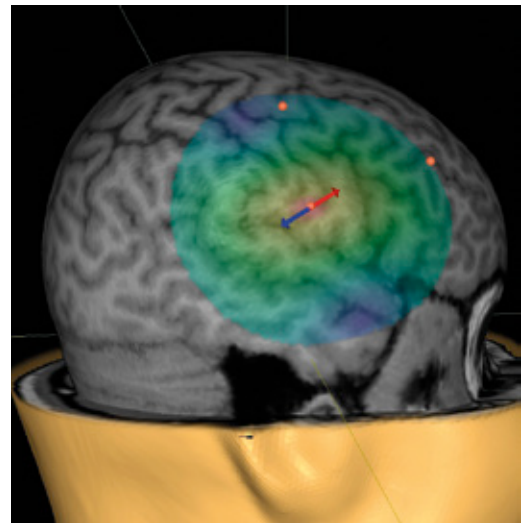
Budapest kriteeristön mukaiset CRPS:n merkit (jatkuva kipu, poikkeamat tuntoaistissa, lämpötilan tai värin vaihtelu, turvotus tai hikoilu, kudokasvuun tai motoriikkaan liittyvät ongelmat) voivat vaihdella merkittävästi potilaiden välillä. Vaihtelua voi olla myös potilaskohtaisessa oireilussa; potilaat saattavat kuvata esimerkiksi oireiden lehahtelua vaihtelevasta voimakkaisiin. Erilaiset oireprofiilit tekevät diagnostiikasta haastavaa (3). Potilaan status kannattaa tarkistaa jokaisella tapaamisella paremman ja tarkemman (oikean) kokonaiskuvan saamiseksi.

rTMS CRPS:n hoidossa

Vaikka rTMS on aktiivisessa käytössä neuropaattisen kivun hoidossa on CRPS-potilaille tehtyjä tutkimuksia kuitenkin yllättävän vähän. Näissä tutkimuksissa toistuvat samat ongelmat: potilaita on mukana tyypillisesti 10–30, seuranta-ajat ovat lyhyitä ja vain osa on satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia.

Picarelli (2010) ryhmineen tutki 23 potilaan ryhmää (aktiivihoidon 12:lle) stimuloiden liikeaivokuorta (M1) kymmenen kertaa. Hoitojakson ajan aktiiviryhmässä kipu laski 50,9 % ja lumeryhmässä 24,7 %. Viikon kuluttua viimeisestä stimulaatiosta ryhmien välillä ei kuitenkaan ollut enää merkitsevää eroa, vaikka osa potilaista oli edelleen oireettomia. Hoitovasteen suuri vaihtelu yksilöiden välillä sekä vasteen lyhyt kesto olivat selkeitä ongelmia. Vertailuryhmä hyötyi myös merkittävästi, mikä kertoo lumevaikutuksesta. (4)

Chang ja kumppaneiden (2020) meta-analyysiin rTMS:n (M1) tehosta CRPS:n hoidossa hyväksyttiin kolme artikkelia, joista ainoa RCT oli yllä kuvattu Picarellin työ, kaksi muuta olivat prospektiivista havainnoivia tutkimuksia. Kaikkiaan potilaita oli mukana 41 ja hoitokertoja viidestä kymmeneen potilasta kohden. Viikon kohdalla kivun hoidon vaikutuksen koko (effect size) oli tilastollisesti merkittävä (vakioitu keskiarvon



Kuva 1. Operkuloinsulaarinen aivokuori (ja S2) syvällä stimulaatiokohdan alapuolella. Stimulaatiot osuvat pinnallisesti postsentraaliselle aivokuorelle eli primäärielle tuntoaivokuorelle.

ero, englanniksi standardized mean difference -1.173). Hoidon teho vaikutti kasvavan kumulatiivisesti. (5)

Jukka Vanhanen (2023) raportoi S2 alueelle annetun rTMS-stimulaation vaikutuksista potilaan uneen. Aktiivihoidon saaneen ryhmän potilaat nukkuivat Oura-sormuksella (Oura health Oy, Oulu, Suomi) mitattuna rauhallisemmin kuin kontrolliryhmään kuuluvat. Potilailla teetetyissä unta tutkimissa kyselykaavakkeissa ryhmien välillä ei puolestaan ollut eroja. Kaikkia rTMS vaikutuksia ei siis välttämättä voida mitata subjektiivisilla mittareilla. Vastaavaa nähdään niin rTMS-tutkimuksessa kuin käytännön työssä. (6). Miten luokitella hoitovastetta, kun potilas kertoo kivun olevan numeraalisella asteikolla (NRS 0-10) sama kuin aiemmin, mutta kivun luonteen muuttuneen pyöreämmäksi ja vähemmän hyökääväksi?

CRPS-rTMS tutkimuksesta Turussa ja Helsingissä

CRPS:n ilmaantuvuus 5 – 26/100 000 (7,8) johtaa tilanteeseen, jossa yksittäisen keskuksen on vaikea saada riittävä määrä potilaita. Olemme tehneet CRPS-tutkimuksemme Turun ja Helsingin yliopistojen yhteisprojektina. Yhteisprojektin suunnittelu ja hallinta vaatii normaaliin tutkimukseen nähden enemmän keskustelua, toimintatapojen tarkastelua sekä kirjallista suunnittelua. Hyvästä pohjatyöstä huolimatta emme

välttyneet pieniltä yllätyksiltä. Mukana tutkimuksessamme oli lääkäreitä, sairaanhoitajia, psykologeja, fysioterapeutteja ja toimintaterapeutteja molemmista kaupungeista. Tärkeimmän panoksen antoivat luonnollisestikin tutkimukseemme osallistuneet potilaat; melko harvinaista sairautta tutkittaessa jokainen osallistuja on arvokas. Kokemuksemme mukaan potilaiden suhtautuminen kliiniseen tutkimukseen on positiivista.

Tutkimuksemme tarkoituksena oli selvittää operkuloinsulaariselle aivokuorelle toissijaisen tuntoaivokuoren yläpuolella oikealla ("S2", kuva 1) annetun rTMS-hoidon vaikuttavuutta CRPS-potilaiden kivun voimakkuuteen ja elämänlaatuun, hoidon tehoon vaikuttavia potilas-kohtaisia tekijöitä ja CRPS:n patofysiologiaa. Liikeaivokuorelle (M1) annetun rTMS-hoidon hermovauriokipua lievittävästä vaikutuksesta on näyttöä, mutta myös tutkimamme operkuloinsulaarinen aivokuori ("S2") oikealla on mahdollinen hoitokohta (9).

Kyseessä on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja plasebokontrolloitu kaksikeskustutkimus. Aloitimme potilasrekrytoinnin 2017 ja tutkimme yläraajan CRPS 1:ä tai CRPS 2:a vähintään puoli vuotta sairastaneita potilaita, joilla ei ollut muuta neuromodulaatiohoitoa käytössä ja joiden kipua oli numeraalisella asteikolla (NRS) arvioituna ainakin 5/10. Tavoitelimme 60 osallistujaa, ja lopullisiin analyysiin saimme mukaan 58 (aktiivihoido 38, lume 20).

Tutkimuksemme sisälsi kolme erillistä rTMS-vaihetta kontrolloineen. Ensimmäisessä vaiheessa osallistujat satunnaistettiin saamaan aktiivi- tai lumehoitoa kymmenen kertaa kolmen viikon aikana. Tämän jälkeen potilailla oli kliininen lääkäritutkimus kuukauden kohdalla ja puhelinkontrollit kahden ja kolmen kuukauden kuluttua.

Potilaiden, joiden NRS oli ainakin viisi vielä kolmen kuukauden kontrollissa, oli mahdollista osallistua uudelle, avoimelle hoitojaksolle. Tällä toisella hoitojaksolla potilaat saivat 10–15 kertaa aktiivista rTMS-hoitoa stimulaatiokohdetta protokollan mukaisesti tarvittaessa vaihtaen ("S2" dx., M1, "S2" sin.). Mikäli potilas hyötyi toisesta hoitojaksosta, oli hänen mahdollista jatkaa kolmannelle jaksolle ylläpitohoitoon, missä hoitovasteen antanutta stimulaatiokohtaa hoidettiin harventaen annettavalla rTMS-hoidolla puoleen vuoteen asti. Potilaiden vointia seurattiin puhelinoitoon puoleen vuoteen asti.

Potilaiden kiputilanne tutkittiin tarkasti ennen ja jälkeen ensimmäisen hoitojakson. Potilaat

kävivät paitsi tutkijalääkärin kliinisessä arvioissa, myös toimintaterapeutin, psykiatrin ja psykologin tutkimuksissa. Heistä kuvattiin aivojen toiminnallinen magneettikuva (fMRI) sekä tutkittiin verinäytteet. Kliinisellä neurofysiologialla tehtiin tuntokynnysmittaukset, elektroneuromyografia (ENMG) ja herätevastetutkimukset (tuntokynnysmittaukset molemmissa keskuksissa, ENMG ja herätevastemittaukset tutkimukseen liittyen vain TYKS:ssä). rTMS-hoitosten yhteydessä arvioitiin tarkasti kunkin hoitokerran antama vaste. Näillä kattavilla tutkimuksilla tavoitelimme CRPS:n patofysiologian tutkimiseksi

CRPS on tyypillisimmillään raajan ääriosan kipusairaus.

mahdollisimman edustavaa arviota potilaan lähtötilanteesta ja toisaalta halusimme arvioida hoidon aiheuttamaa muutosta pelkkää NRS-arvoa monipuolisemmin. Tutkimukseen liittyvistä useista sairaalakäynneistä huolimatta tutkimuksen keskeyttäneiden osuus oli pieni.

Tämän monivuotisen tutkimuskokonaisuuden läpiviemi sujui jälkikäteen katsottuna sitenkin nopeasti. Kipututkimuksessakin on tarve, ja nyt saamamme kokemuksen perusteella myös kaikki mahdollisuudet, onnistuneisiin yhteisprojekteihin. ■

Viitteet:

1. Harden NR, Bruehl S, Perez R, ym. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010;150(2):268–274.
2. Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology*. 2010 Sep;113(3):713–25. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181e3db38. PMID: 20693883.
3. Ott S, Maihöfner C. Signs and Symptoms in 1,043 Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *J Pain*. 2018;19(6):599–611.
4. Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J Pain*. 2010 Nov;11(11):1203–10.
5. Chang MC, Kwak SG, Park D. The effect of rTMS in the management of pain associated with CRPS. *Transl Neurosci*. 2020;11(1):363–370.
6. Vanhanen J, Kujala J, Liljeström M, ym. rTMS targeted to the secondary somatosensory cortex influences sleep in CRPS patients, as measured with the OURA ring. *Brain Behav* 2023;13(11):e3252.
7. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, ym. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003;103:199–207.
8. de Mos M, De Bruijn AG, Huygen FJ, ym. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007;129:12–20.
9. Lindholm P, Lamusuo S, Taiminen T, ym. Right secondary somatosensory cortex - a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain*;2015;156:1276–83.