

Seljavalu neurobioloogilised mehanismid

Seljavalu tekkimisel ei ole ühteainsat patofüsioloogilist mehanismi.

Kõigil allpool loetletud mehanismidel on mõningane empiiriline toetus nende rollile seljavalude tekkimisel, samuti on leitud nende seos selliste seljavalu tunnustega nagu valu intensiivsus, kestus või sellega seotud puue. 85–95% seljavalu juhtudest, mis liigitatakse mittespetsiifilisteks, on endiselt täpselt teadmata, mis seljavalu põhjustab. On töenäoline, et paljud neist mehanismidest mõjutavad või peegeldavad kattuvaid protsesse, mis koos geneetiliste, epigeneetiliste, individuaalse ja elustiili teguritega viivad lõpuks kroonilise seljavaluni. Täpsed mehanismid ja koostoimed erinevad töenäoliselt üksikisikute vahel, mis tähendab, et hädavajalik on jätkata edasisi uuringuid, et välja selgitada üksikute patsientide jaoks olulisi seljavalu tekkemehhanisme ja ravivõimalusi. See infoleht võtab lühidalt kokku mitmed perifeersed ja tsentraalsed neurobioloogilised mehanismid, mis võivad kaasa aidata seljavalude tekkimisele. Seljavalusid, milles on spetsiifiline põhjas nt. luumurd, infektsioon, autoimmuunhaigus, närvijuurte kompressioon jms, ei käsitleta, kuna nende patofüsioloogia ja ravi on selgemalt teada.

Seljavaluga inimestel on muutused perifeerses närvisüsteemis.

1. Seljavaluga inimestel ja seljavalu loommudelitel on tähdetatud spinaalsete struktuuride põletikulisust, sensibiliseerumist ja muutusi innervatsioonis.

Seljavalu tekkele kaasa aitavad muutused perifeerses närvisüsteemis võivad toimuda ka ilma lülivaheketta väljasopistuse tagajärvel tekkiva selge närvikompressioonita (mis mõnel juhul on seljavalu spetsiifiline põhjas). Näiteks on uuringud näidanud seljavaluga inimeste seerumi- ja kooproovides põletiku esinemist luu- ja lihaskonna struktuurides [6; 12; 14]. Lisaks on loommudelitel leitud, et lülivaheketta kokkusurumine ja degeneratsioon on seotud põletikuliste mediaatorite hulga suurenemise, lülivaheketta suurenenud sensoorse innervatsiooni ja plastiliste muutustega nii perifeersetes kui ka seljaaju sensoorsetes neuronites [22; 23]. Need muutused viitavad valu tekkimise bioloogilisele mehhanismile, mis võib olla seotud lülivaheketta degeneratsiooniga.

Seljavaluga inimestel on muutunud tundlikkus valulike stiimulite suhtes.

2. Tundlikkus valulike stiimulite, eriti surve suhtes võib koos alaseljavaludega kõikuda, kuid ei näi olevat seotud tulevase valu või puudega.

Seljavaluga inimeste populatsioonides on ulatuslikult hinnatud tundlikkust valulike survestiimulite suhtes. On oletatud, et kui seda hinnatakse lokaalselt valu piirkonnas, peegeldab see perifeerset sensibiliseerumist, kuid kaugemates kohtades hinnatuna võib see viidata tsentraalsete mehhanismide üldisemale sensibiliseerumisele [3]. Enamikul juhtudel on seljavaluga inimestel survevalu valulävi madalam kui valuvabadel inimestel [7], mis viitab sellele, et seljavaluga inimestel on tekkinud lokaalne ülitundlikkus surve suhtes. Lisaks on leitud, et väga tugeva või laialdase levikuga seljavaluga patsientidel

esineb ka laialdase levikuga survehüperalgeesia [7]. Mitmed uuringud on näidanud, et hüperalgeesia on muutuv seoses valu intensiivsusega ja väheneb koos valu taandumisega (olenemata sellest, kas see on mõjutatud ravist või iseeneslikust vähinemisest) [7; 19; 20; 26; 31]. Samas ei ole ka tõenduspõhisust nende valulävede prognostiliste värtuste osas [16; 18; 25]. Kokkuvõttes viitab eelnev sellele, et lokaalne ja laialt levinud ülitundlikkus surve suhtes või kliinilise korrelatsioonina palpatsoonil leitav hellus ei pruugi anda mingit ülevaadet edasisest prognoosist, kuid võib olla abivahendiks, et kinnitada ja / või jälgida valu oleku muutusi ajas.

3. Alaseljavaluga inimestel esinevad sageli valu hõlbustavad meetmed (pronotsitseptiivsed mehhanismid), mis võivad olla tingitud käimasolevast notsitseptioonist.

Uurides seljavaluga patsientidel valu tajumise refleksoorset suurenemist või vähinemist pärast korduvat kahjulikku stimulatsiooni, on paljud uurimisrühmad leidnud ja määranud valu summatsiooni (ingl. k. temporal summation of pain). See mehhanism on alaseljavaluga patsientidel tavaliselt täiustunud ning on teatud seoses valu tugevusega [7; 21]. Tegelikult, kuna see on suhteliselt ühetaoline leid alaseljavaluga patsientidel, on mõned uuringud soovitanud seljavaluga patsienditel kasutada hõlbustavaid refleksmeetmeid kui potentsiaalset diskrimineerivat töövahendit. Hiljutised tõendid viitavad siiski sellele, et hõlbustuse suurenemine võib valu taandudes samuti väheneda, mis on kooskõlas algsete teoreetiliste alustega, et antud mehhanism võib peegeldada käimasolevat notsitseptiooni [15].

4. Seljavaluga inimestel on vähnenenud endogeensed valu inhibeerivad meetmed (antinotsitseptiivsed mehhanismid).

Paljud psühhofüsioloogilised uuringud on kasutanud tingitud valu modulatsiooni (ingl. k. conditioned pain modulation) testi, mis hindab, kui hästi toimub ühe valuliku stiimuli inhibeerimine teise toniseeriva valuliku stiimuli juuresolekul, et võrrelda endogeenset valu inhibeeriva süsteemi funktsiooni seljavaluga ja ilma seljavaluta inimestel. Uuringute metaanalüüs tulemusena on leitud, et seljavaluga inimestel on kontrolligrupiga võrreldes toiminud süsteemis muutused, mida seostatakse alaseljavalu pikema kestuse ja raskusega [7; 21]. Funktsionaalse magnetresonantstomograafia (fMRT) uuringud näitavad ka vähnenenud ühenduvust prefrontaalsete ajupiirkondade ja aju veejuha ümbritseva hallaine vahel [38] – see on piirkond, mis on kriitiliselt seotud kortikaalsete mõjude integreerimisega alanevatele notsitseptiivsetele modulatsiooniradadele. Seda on tõlgendatud kui vähnenenud võimet algatada kortikaalselt alanevat notsitseptiivset inhibitsiooni. Pole veel selge, kas kahjustused alanevas valu pärsivas süsteemis suurenevad aja jooksul pideva valu korral nii nagu on leitud nii inimestel kui loomadel närvkahjustuse järgselt I [5; 9] või kas see soodustab / aitab kaasa valu arengule. Mõned esialgsed tõendid näitavad, et kahjustatud endogeneen pärssimine võib eelneda idiopaatilise kaelavalu tekkimisele [30], kuid selle leiu kinnitamiseks on vaja lisauuringuid.

5. Kaelavaluga inimestel on leitud suurenenu tundlikkust külmastiimuli suhtes ja see võib olla seotud edasise valu prognoosiga, seda suhet võivad mõjutada psühholoogilised tegurid.

Ülitundlikkust külma suhtes on leitud whiplash-sündroomiga patsientide populatsioonides [33] ja see oli üks eelduslik faktor kliiniliselt raskemate sümptomite tekkimiseks [27]. Lisaks on leitud ka seoseid

külmavalu valulävede ja psühholoogiliste tegurite nagu valu katastrofiseerimise või stressi vahel, samas on neid tegureid ka iseseisvalt seostatud halvema valu leevenemise prognoosiga.

Seljavaluga inimestel esinevad kortikaalsed struktuuri, erutatavuse ja ühenduvuse muutused .

6. Seljavaluga inimestel on tähdetatud vähenenud aju hallaine mahtu.

Mitmed artiklid on kirjeldanud kroonilise alaseljavaluga patsientidel kogu aju hallaine mahu vähenemist, kuid peamiselt esineb seda dorsolateraalses prefrontaalses ajukoore ja taalamuses [2; 4]. Nende uuringute alusel oli hallaine kadu rohkem Neil patsientidel, kellel esinesid neuropaatilise valu komponendid või oli väljendunum puue. Kuna need ajupiirkonnad osalevad valuga seotud info töötlemisel ja moduleerimisel ning hallaine kadu seletati osaliselt valu kestusega, püstitati teoria, et selle põhjuseks on nende piirkondade ülekasutus. Need muutused on osutunud pöörduvateks [29]. Kortikaalse hallaine muutuste täpne asjakohasus ja mõju vajab veel väljaselgitamist.

7. Seljavaluga inimestel on tähdetatud muutusi kerelihaste kortikaalses representatsioonis.

Uuringud on näidanud, et seljavaluga inimestel esineb motoorse ajukoore kaartide nn „määrdumine“ (ingl. k. smudging) võrreldes valuvabade inimestega [8; 28] ning see on mõnevõrra seotud seljavalu intensiivsusega [28]. See tähendab, et kui vaadata lihaste aktivatsiooni vastusena motoorse ajukoore magneetilisele stimulatsioonile, on leitud vähem selgelt määratletud piirkondi, mis tekitavad vastuseid ühes lihases või motoorsetes mustrites. See võib olla seotud nende inimeste posturaalse käitumise muutumisega [35], kus valu provotseerimise välimiseks vähendatakse liigutuste varieerumist. Ühe suure, hetkel käimasoleva uuringu käigus uuritakse, kas see „määrdumine“ on muude tegurite kõrval seotud ka valu progresseerumisega [11], kuid saadud tulemused pole veel lõplikud.

8. Seljavaluga inimestel võivad esineda muutused kortikaalsetes homeostaatilistes reaktsioonides.

Kui rakendada kahte järjestikust ajukoore stimulatsiooni kortikaalse erutuvuse pärssimiseks, tekib tervetel valuvabadel isikutel tavaliselt homeostaatiline reaktsioon. See tähendab, et vaatamata oodatavale inhibeerivale toimele, tähedatakse pärast teist stimulatsioonihuogu ergastavat vastust, mida tõlgendatakse kui homeostaatilist mehanismi erutatavuse säilitamiseks ohututes piirides. Alaseljavaluga patsientidel näitavad eksperimentaalsed töendid, et see mehanism võib olla häiritud ning see võib kaasa aidata maladaptatiivsele plastilisusele ja valu püsimisele [34].

9. Seljavaluga inimestel võib olla muutunud ühenduvus aju erinevate piirkondade vahel.

Üha rohkem uuringuid näitab, et funktsionaalne ühenduvus konkreetsete ajupiirkondade vahel erineb alaseljavaluga inimestel valuvabatest inimestest. Need ühenduvusmustrid näivad muutuvat valu üleminekul ägedalt krooniliseks ning sensoor-diskrimineerivatelt võrkudelt üle võrkudele, mida seostatakse sagedamini afektiivse töötlusega [36; 37; 39]. Selliste muudatuste mõju veel täielikult ei mõisteta.

10. Seljavaluga inimestel võivad esineda ka erinevad somatosensoorsed defitsiidid.

Mõned uuringud on näidanud, et alaseljavaluga inimestel on võrreldes valuvabade isikutega halvenenud diskriminatsionitundlikkus, nt. kahe punkti eristamisvõime ja grafesteesia [1; 10; 13; 17]

ning seda on seostatud somatosensoorses ajukoore esinevate struktuurimuutustega [13]. Lisaks võivad alaseljavaluga inimestel olla moonutatud kehataju ning selja väljanägemise ja funktsiooni tajumine. Need tajuhääred näitavad mõningast seost nii puutetundlikkuse kui ka kliiniliste tunnustega [24; 32]. Kokkuvõttes näitavad need leiud somatosensoorsete protsesside muutusi seljavaluga inimestel ning nende muutuste mõjutamiseks saab vajaduse korral sekkuda sensoorse tagasiside tehnikate või ümberöppe abil.

Nagu sellel infolehel on välja toodud, võivad paljud erinevad neurobioloogilised mehanismid mängida patofüsioloogilist rolli seljavalu tekkimisel või püsimisel. Iga mehanismi täpne olemus ja mõju seljavaluga inimestele individuaalselt vajab edaspidist uurimist ja väljaselgitamist.

VIITED

- [1] Adamczyk WM, Saulicz O, Saulicz E, Luedtke K. Tactile acuity (dys)function in acute nociceptive low back pain: a double-blind experiment. *Pain* 2018;159(3):427-436.
- [2] Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24(46):10410-10415.
- [3] Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Mohr Drewes A. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2018;22(2):216-241.
- [4] Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One* 2011;6(10):e26010.
- [5] Bannister K, Patel R, Goncalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain* 2015;156(9):1803-1811.
- [6] Chen X, Hodges PW, James G, Diwan AD. Do Markers of Inflammation and/or Muscle Regeneration in Lumbar Multifidus Muscle and Fat Differ between Individuals with Good or Poor Outcome Following Microdiscectomy for Lumbar Disc Herniation? *Spine (Phila Pa 1976)* 2020.
- [7] den Bandt HL, Paulis WD, Beckwee D, Ickmans K, Nijs J, Voogt L. Pain Mechanisms in Low Back Pain: A Systematic Review With Meta-analysis of Mechanical Quantitative Sensory Testing Outcomes in People With Nonspecific Low Back Pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2019;49(10):698-715.
- [8] Elgueta-Cancino E, Marinovic W, Jull G, Hodges PW. Motor cortex representation of deep and superficial neck flexor muscles in individuals with and without neck pain. *Hum Brain Mapp* 2019;40(9):2759-2770.
- [9] Gagne M, Cote I, Boulet M, Jutzeler CR, Kramer JLK, Mercier C. Conditioned Pain Modulation Decreases Over Time in Patients With Neuropathic Pain Following a Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2020;34(11):997-1008.
- [10] Harvie DS, Edmond-Hank G, Smith AD. Tactile acuity is reduced in people with chronic neck pain. *Musculoskelet Sci Pract* 2018;33:61-66.
- [11] Jenkins L, Chang WJ, Buscemi V, Cunningham C, Cashin A, McAuley JH, Liston M, Schabrun SM. Is there a causal relationship between acute stage sensorimotor cortex activity and the development of chronic low back pain? a protocol and statistical analysis plan. *BMJ Open* 2019;9(12):e035792.
- [12] Khan AN, Jacobsen HE, Khan J, Filippi CG, Levine M, Lehman RA, Jr., Riew KD, Lenke LG, Chahine NO. Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1410(1):68-84.
- [13] Kim H, Mawla I, Lee J, Gerber J, Walker K, Kim J, Ortiz A, Chan ST, Loggia ML, Wasan AD, Edwards RR, Kong J, Kaptchuk TJ, Gollub RL, Rosen BR, Napadow V. Reduced tactile acuity in chronic low back pain is linked with structural neuroplasticity in primary somatosensory cortex and is modulated by acupuncture therapy. *Neuroimage* 2020;217:116899.
- [14] Krock E, Rosenzweig DH, Chabot-Dore AJ, Jarzem P, Weber MH, Ouellet JA, Stone LS, Haglund L. Painful, degenerating intervertebral discs up-regulate neurite sprouting and CGRP through nociceptive factors. *J Cell Mol Med* 2014;18(6):1213-1225.
- [15] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10(9):895-926.
- [16] LeResche L, Turner JA, Saunders K, Shortreed SM, Von Korff M. Psychophysical tests as predictors of back pain chronicity in primary care. *J Pain* 2013;14(12):1663-1670.
- [17] Luomajoki H, Moseley GL. Tactile acuity and lumbopelvic motor control in patients with back pain and healthy controls. *Br J Sports Med* 2011;45(5):437-440.

- [18] Marcuzzi A, Dean CM, Wrigley PJ, Chakiath RJ, Hush JM. Prognostic value of quantitative sensory testing in low back pain: a systematic review of the literature. *J Pain Res* 2016;9:599-607.
- [19] Marcuzzi A, Wrigley PJ, Dean CM, Graham PL, Hush JM. From acute to persistent low back pain: a longitudinal investigation of somatosensory changes using quantitative sensory testing—an exploratory study. *Pain Rep* 2018;3(2):e641.
- [20] McPhee ME, Graven-Nielsen T. Recurrent low back pain patients demonstrate facilitated pronociceptive mechanisms when in pain, and impaired antinociceptive mechanisms with and without pain. *Pain* 2019;160(12):2866-2876.
- [21] McPhee ME, Vaegter HB, Graven-Nielsen T. Alterations in pronociceptive and antinociceptive mechanisms in patients with low back pain: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2020;161(3):464-475.
- [22] Miyagi M, Ishikawa T, Kamoda H, Suzuki M, Murakami K, Shibayama M, Orita S, Eguchi Y, Arai G, Sakuma Y, Kubota G, Oikawa Y, Ozawa T, Aoki Y, Toyone T, Takahashi K, Inoue G, Kawakami M, Ohtori S. ISSLS prize winner: disc dynamic compression in rats produces long-lasting increases in inflammatory mediators in discs and induces long-lasting nerve injury and regeneration of the afferent fibers innervating discs: a pathomechanism for chronic discogenic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37(21):1810-1818.
- [23] Miyagi M, Millecamps M, Danco AT, Ohtori S, Takahashi K, Stone LS. ISSLS Prize winner: Increased innervation and sensory nervous system plasticity in a mouse model of low back pain due to intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(17):1345-1354.
- [24] Moseley GL. I can't find it! Distorted body image and tactile dysfunction in patients with chronic back pain. *Pain* 2008;140(1):239-243.
- [25] Muller M, Curatolo M, Limacher A, Neziri AY, Treichel F, Battaglia M, Arendt-Nielsen L, Juni P. Predicting transition from acute to chronic low back pain with quantitative sensory tests-A prospective cohort study in the primary care setting. *Eur J Pain* 2019;23(5):894-907.
- [26] O'Neill S, Kjaer P, Graven-Nielsen T, Manniche C, Arendt-Nielsen L. Low pressure pain thresholds are associated with, but does not predispose for, low back pain. *Eur Spine J* 2011;20(12):2120-2125.
- [27] Ritchie C, Hendrikz J, Kenardy J, Sterling M. Derivation of a clinical prediction rule to identify both chronic moderate/severe disability and full recovery following whiplash injury. *Pain* 2013;154(10):2198-2206.
- [28] Schabrun SM, Elgueta-Cancino EL, Hodges PW. Smudging of the Motor Cortex Is Related to the Severity of Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42(15):1172-1178.
- [29] Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, Hatami-Khoroushahi Z, Fallatah S, Ware MA, Jarzem P, Bushnell MC, Shir Y, Ouellet JA, Stone LS. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci* 2011;31(20):7540-7550.
- [30] Shahidi B, Curran-Everett D, Maluf KS. Psychosocial, Physical, and Neurophysiological Risk Factors for Chronic Neck Pain: A Prospective Inception Cohort Study. *J Pain* 2015;16(12):1288-1299.
- [31] Slade GD, Sanders AE, Ohrbach R, Fillingim RB, Dubner R, Gracely RH, Bair E, Maixner W, Greenspan JD. Pressure pain thresholds fluctuate with, but do not usefully predict, the clinical course of painful temporomandibular disorder. *Pain* 2014;155(10):2134-2143.
- [32] Stanton TR, Moseley GL, Wong AYL, Kawchuk GN. Feeling stiffness in the back: a protective perceptual inference in chronic back pain. *Sci Rep* 2017;7(1):9681.
- [33] Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J, Darnell R. Physical and psychological factors predict outcome following whiplash injury. *Pain* 2005;114(1-2):141-148.
- [34] Thapa T, Graven-Nielsen T, Chipchase LS, Schabrun SM. Disruption of cortical synaptic homeostasis in individuals with chronic low back pain. *Clin Neurophysiol* 2018;129(5):1090-1096.
- [35] Tsao H, Galea MP, Hodges PW. Reorganization of the motor cortex is associated with postural control deficits in recurrent low back pain. *Brain* 2008;131(Pt 8):2161-2171.
- [36] Tu Y, Fu Z, Mao C, Falahpour M, Gollub RL, Park J, Wilson G, Napadow V, Gerber J, Chan ST, Edwards RR, Kaptchuk TJ, Liu T, Calhoun V, Rosen B, Kong J. Distinct thalamocortical network dynamics are associated with the pathophysiology of chronic low back pain. *Nat Commun* 2020;11(1):3948.
- [37] Tu Y, Jung M, Gollub RL, Napadow V, Gerber J, Ortiz A, Lang C, Mawla I, Shen W, Chan ST, Wasan AD, Edwards RR, Kaptchuk TJ, Rosen B, Kong J. Abnormal medial prefrontal cortex functional connectivity and its association with clinical symptoms in chronic low back pain. *Pain* 2019;160(6):1308-1318.
- [38] Yu R, Gollub RL, Spaeth R, Napadow V, Wasan A, Kong J. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *Neuroimage Clin* 2014;6:100-108.
- [39] Yu S, Li W, Shen W, Edwards RR, Gollub RL, Wilson G, Park J, Ortiz A, Cao J, Gerber J, Mawla I, Chan ST, Lee J, Wasan AD, Napadow V, Kaptchuk TJ, Rosen B, Kong J. Impaired mesocorticolimbic connectivity underlies increased pain sensitivity in chronic low back pain. *Neuroimage* 2020;218:116969.

AUTORID

Megan McPhee, MSc
Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP)
Aalborg University, Denmark

Michele Curatolo, MD, PhD
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
University of Washington, USA

Thomas Graven-Nielsen, DMSc, PhD
Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP)
Aalborg University, Denmark

ÜLEVAATAJAD

Petra Schweinhardt, MD
Head, Chiropractic Research
Balgrist University Hospital, Switzerland

Laura S. Stone, PhD
Professor, Department of Anesthesiology
University of Minnesota, USA

TÖLKIJA

Annika Albert-Aksjonov, MD
Outpatient rehabilitation, Sports Medicine and Rehabilitation Clinic
Assistant in Physical and Rehabilitation, Department of Sports Medicine and Rehabilitation
Tartu University Hospital/ University of Tartu
Tartu, Estonia