

SASP:n (Scandinavian Association for the Study of Pain) v. 2001 kongressiraportti

Pirjo Lindfors

Allekirjoittanut vieraili SASP:n kongressissa Linköpingissä 10.-13.5.01. Referoin raportissani kongressiesitelmää siltä osin, kun mielestäni jokin uutta on tullut esille.

Torstaina 10.5. osallistuin postgraduate-kurssiin, jonka aiheena oli *Tulehdus ja kipu*. Thomas Skogh kertoi *reuman tulehdusprosessista*. Sen aikaansaa immuunivaste, jossa syntyy solukuolemaa, neovaskularisaatiota, valkosolujen ja vasta-aineiden määrän kasvua. Etiologisena tekijöinä pidetään mm. perinnöllisyyttä, UV-säteilyä, kipua, nutritiota, traumaa, mikrobeja ja stressiä, hormoneja. On havaittu mm., että reumapotiilailla on esiintyy poikkeavia seksuaalihormonitasoja. Varsinainen tulehdusreaktion laukaisija on kuitenkin vielä epäselvä.

Erik Torebjörk puhui *tulehduskivun neurofysiologisista tutkimuksista*. Uusimman teorian mukaan hermojen C-säikeissä on ns. "C-mecano-heat responsive unit", jossa sijaitsee a) mekaaniselle ärsytykselle herkkä nosiseptori CM, b) mekaaniselle ärsytykselle epäherkkä nosiseptori CMH ja c) kuumaärsytykselle herkkä nosiseptori CH. CMH on todennäköisesti nukkuva nosiseptori, joka aktivoituu mekaanisesta tai kuumaärsykkeestä, kun on tapahtunut C-säikeen patologinen herkistyminen, kuten allodyniasa ja hyperalgesiassa. Mm. ihon liian alhainen verenkierto, jolloin syntyy hypoksiaa, aiheuttaa nukkuvien nosiseptoreiden herkistymisen

Susan M. Carlton Texasista puhui *perifeerisistä glutamaattireseptoreista tulehduskivussa*. Glutamaatti on keskushermoston tärkein eksitatorinen välittäjäaine. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että sen toiminta liittyy perifeeriseen tuntoon. Ihon ei-myelinoituissa nosiseptoreissa on sekä ionotrooppisia (iGlu) että metabotrooppisia (mGlu) glutamaattireseptoreita.

Perifeeristen iGlu-reseptoreiden blokkaminen

vähentää tulehdusreaktiota eläimillä ja palovamoihin liittyvää hyperalgesiaa ihmisillä. iGlu-reseptoriantagonistit –NMDA-reseptoriantagonistit- voivat vähentää perifeeristä herkistymistä ja epätoivottuja keskushermostovaikutuksia. Glutamaattia esiintyy primaari afferenteissa, seerumissa, keratinosyyteissä ja Schwannin soluissa.

Björn Rydevik kertoi *tulehdusmekanismeista diskusprolapsin aiheuttamassa hermojuurikivussa*. Vanhastaan on tiedossamme, että välilevyluiskahduksessa mekaaninen paine aiheuttaa hermojuuri-iskemiaa, turvotusta ja hermosäikeiden vauriota. Uusien tutkimusten mukaan herniaatio aiheuttaa myös kemiallista vauriota: Kun nucleus pulposuksen komponentit –kuten TNF-alfa- joutuvat kontaktiin hermojuuren kanssa, vahingoittaa se hermon aksonia ja Schwannin soluja hidastaen hermoimpulssin johtumista. Epiduraalitalaan infiltroituu tulehdussoluja, syntyy turvotusta, tromboosia ja verenkierto vähenee. Jotta tämä tulehdusreaktion aiheuttama kipu voitaisiin estää, tulisi steroideja injisoida epiduraalitalaan 48 tunnin kuluessa diskusprolapsista. Myös syklosporiinia, NSAID:ja ja lidokaiinia voidaan käyttää. Pentoksifylliini inhiboi sytokiineja ja Renicadoniminen lääke TNF:ia. Normaalin hermojuuren kompressio ei yleensä aiheuta kipua; sen sijaan pienikin mekaaninen deformaatio voi aiheuttaa iskiaskipua tulehtuneessa/ärtyneessä hermojuuressa, jossa on kemiallinen vaurio. MRI:ssä on todettu, että oireettomia diskusprolapseja esiintyy noin 20-30 % aikuisväestöstä.

Ann Bengtson kertoi *kivusta reumassa*. Reumakipua aliarvioidaan usein. Reuman hoito on kivun sijasta usein kohdistunut tulehduksen hillitsemiseen. Reumakipu liittyy korkeaan substanssi-P –tasoon synoviassa. On mahdollista, että taudin aikaisessa vaiheessa kipumekanismit ovat erilaisia kuin pitkälle edenneessä reumassa. Potilaat

kokevat elimistön epätoimivuuden olevan yhtä tärkeä haitta kuin kipu.

Christoph Stein Berliinistä puhui *opioidien kipuun liittyvistä perifeerisistä vaikutuksista*. Opioidireseptoreja esiintyy primaaristen tuntohermojen perifeerisissä päätteissä. Aksoonaalisen kuljetuksen lisääntymisen johdosta opioidireseptorien määrä muuttuu tulehduksessa. Opioidipeptidit esiintyy eri immuunijärjestelmän soluissa - granulosyytit, monosyytit/makrofagit ja lymfositit. Tulehdus muuttaa myös opioidi prekursorien lähettiRNA:ta. Stressin, CRF:n (kortikotropiinia vapauttava tekijä) tai sytokiniinien vapautumisen yhteydessä solut vapauttavat betaendorfiinia ja met-enkefaliinia aktivoidakseen hermopäätteiden reseptoreita analgesian aikaansaaniseksi.

Lars Edvinsson puhui *sensorisista neuropeptideistä primaari päänsärkyssä Migreeni* liittyy aivourgon tumakkeiden dysfunktioon (monoaminiergiset radat, kromosomi XIX, lokus 13). *Cluster headacheen* liittyy turvotusta, punoitusta ja nenän tukkoisuutta ja CGRP:n (Calcitonin Gene-Related Peptide) ja VIP:n (Vasoactive Intestinal Peptide) nousua. Affisioituva kohta on insula lingularis. Cluster headachen ilmeneminen liittyy myös hypotalamiseen harmaaseen aineeseen ja melatoniinin synteesiin. CGRP:n nousu aiheuttaa arteriolien dilataation. Dilataatio puolestaan aikaansaa päänsärkyä vaikuttaen tuntohermihin, jotka sijaitsevat aivosuonten seinämissä (gl. trigeminus). Akuutissa päänsärkykohtauksessa tulisi näin ollen potilaalle antaa 5-HT 1b/1d serotoniini-agonisteja (triptaanit), koska ne supistavat aivoverisuonia. Keskushermostoon vaikuttavana päänsärkyprofylaksina voitaneen käyttää GABA-agonisteja, adrenergisiä ja serotoniini-antagonisteja ja ionikanavan modulaattoreita. Vaskulaariseksi profylaksiksi Edvinsson suosittelee serotoniini-antagonisteja. Trigeminaalisen herkistymisen estämisessä voidaan hänen mukaansa käyttää opioideja, NSAIDeja, COX2-antagonisteja.

Perjantain aamupäiväsessiossa käsiteltiin naisten kipua.

Anders Blomqvist Linköpingin yliopiston terveystieteiden laitokselta puhui *sukupuolihormoneista kipumekanismiessa*. Eläinkokeissa ja ihmisiä havainnoimalla on osoitettu, että sukupuolihormonit vaikuttavat somatosensoriseen aistimiseen ja kipuherkkyyteen. Tutkimusten mukaan naisten kipuherkkyys on keskimäärin suurempi kuin miesten. Kipukynnys nousee raskauden aikana,

kun hormonitasot ovat korkeita. Jälkimmäinen ilmiö selittyy ainakin osittain estrogeenin sitoutumisesta estrogeenireseptoreihin, jotka sijaitsevat selkäytimen takasarven uloimmissa kerroksissa. Neuronien, joissa estrogeenireseptorit sijaitsevat, on havaittu tuottavan enkefaliinin, endogeenisen opioidin, lähetti-RNA:ta. Estrogeenin antamisen on osoitettu kohottavan enkefaliinin transkriptiota selkäytimessä merkittävästi, mutta lyhytaikaisesti.

Tohtori Beverly-Jane Collett Leicesterin yliopistollisesta keskussairaalaasta Englannista esitelmöi *naisten kivun kliinisistä aspekteista*. Collettin mukaan naisilla ei ole ainoastaan matalampi kipukynnys kuin miehillä, naiset valittavat kivusta useammin kuin miehet, vaan heillä olisi myös huonompi kivunsietokyky kuin miehillä. Kuitenkin miehet käyttävät 2.4 kertaa enemmän kipulääkkeitä kuin naiset. (*Kulttuurien välisissä antropologisissa kipututkimuksissa sen sijaan on havaittu, että eri kulttuureissa naisilla on parempi kivunhallintakyky kuin miehillä. Tämän arvellaan perustuvan naisten miehiä holistisempaan ihmiskäsitykseen. Miehillä on dualistisen (ruumis erillään mielestä) ajattelutapansa vuoksi naisia vaikeampi yhdistää kipunsa psyko-sosio-kulttuuriseen yhteyteensä ja etsiä sitä kautta apua kipunsa hallintaan. Kirjoittajan huomautus.*) Epidemiologisten tutkimusten mukaan naiset valittavat useammin, pitkäkestoisempaa ja kovempaa kipua kuin miehet.

Naisten pelviksen anatomia voi vaikuttaa tiettyihin naisille erityisiin kiputiloihin. Kohtukipu saattaa aiheuttaa yleistynyttä lihas- ja subkutaanista hyperalgesiaa.

Kokeellisesti kipuherkkyyden on havaittu vaihtelevan puberteetissa, kuukautisten, raskauden ja imetyksen ja hormonilääkityksen aikana. Berkley ja Holdcroft ovat arvioineet seuraavat tekijät tärkeiksi kivun sukupuolierojen vaikuttajiksi: geeniikka, fysiologia, pelviksen anatomia, stressi, steroidihormonit, keskushermoston toiminta ja neuroaktiiviset agentit, elämäntyyli ja sosiokulttuuriset tapahtumat.

Sukupuolierot tulisi ottaa huomioon sekä kivun arvioinnissa että hoidossa. Iskemia aiheuttaa erilaisen rintakivun miehillä ja naisilla. Ruumiinrakenne ja sukupuolihormoneihin liittyvät erot miesten ja naisten välillä saattavat modifioida lääkkeiden farmakokinetiikkaa ja -dynamiikkaa. Lääkkeen imeytyminen on naisilla miehiä huonompaa liittyen mahahapon tuottoon. Jakautumisessa on eroja, koska naisten rasvaprosentti on suu-

remppi kuin miesten. Proteiineihin sitoutuminen vaihtelee kuukautiskierron mukaan. Kappa-agonistien kuten buprenorfiinin, nalbufiinin ja pentatsosiinin analgeettinen vaikutus on suurempi naisilla kuin miehillä, ibuprofeenin taas päinvastoin.

Kuinka kiputyypit sitten jakautuvat sukupuolten perusteella? Naiset kärsivät miehiä enemmän tension neck -säryistä ja migreenistä. Naisilla on enemmän reumaa ja fibromyalgiaa kuin miehillä, mutta vähemmän iskiaskipua. Ärtynyt paksusuoli -sdr esiintyy naisilla miehiä yleisemmin. Fibromyalgiaa sairastavista 60 % kärsii myös ärtyneestä paksusuolesta. Kyseessä saattaa olla viskeraalinen hyperalgesia. Myös kohdunpoisto ja seksuaalinen hyväksikäyttö saattavat olla yhteydessä kroonisesti ärtyneeseen paksusuoleen. Sydäninfarkti tappaa enemmän naisia kuin miehiä, mutta ilmaantuu naisille 10 vuotta miehiä myöhemmin. Sukupuolispesifeinä naisten kipuna Collett mainitsi kuukautis- ja ovulaatio- sekä seksuaalisen trauman aiheuttamat kivut. (*Lisäisin listaan vielä obstetrisen kivun, vulvodynian ja vaginismuksen.*)

Ottaen esimerkiksi kivun, jota esiintyy potilaalla, jonka perhe on hyväksikäyttänyt tai pahoinpidellyt häntä, Collett muistutti meitä kivun merkityksistä (esim. pahan olon ruumiillinen representaatio) ja selityksistä ("kipu on rangaistus raiskatuksi tulemisesta"; "kipu kuuluu perheeni elämään"). Hän puhui myös yhteiskunnan kivusta (society pain) sen monine ilmenemismuotoineen. Naiset näyttävät kärsivän miehiä enemmän yhteiskunnan kivusta, mitä heijastaa kenties naisten miehiä suurempi mieleen vaikuttavien aineiden (psychotropics) käyttö. Naiset käyttävät miehiä enemmän terveystalvuita. Collettin mukaan naisten kipua pitäisi hoitaa osittain eri tavoin kuin miesten kipua, sillä kuten esitelmästämme ilmenee: "Men are from Mars, women are from Venus."

Karoliinisessa sairaalassa Tukholmassa työskentelevän dosentti Nina Olofssonin tutkimuksista *obstetrisesta kivusta* ilmenee, että yli 50 % hänen tutkimistaan synnyttäjistä kokee erittäin kovaa tai sietämätöntä kipua, mikä saattaa vaikuttaa negatiivisesti sekä äitiin että syntyvään lapseen: katekoliniamiinien vapautuessa syntyy vasokonstriktiota, joka puolestaan vähentää istukan verenkiertoa. Myös äidin hyperventilaatio vaikuttaa äidin ja lapsen vointiin. Olofssonin mukaan systeemisesti opioidit, kuten petidiini, toimivat obstetri-

sessä kivussa lähinnä sedatiivoina. Ainoa tehokas synnytyssanalgesia saadaan epiduraalipuudutuksella. Hän kehottaa meitä opettelemaan yhteistä kivun kieltä synnyttäjän kanssa.

Perjantai-iltapäivän sessiossa Pedrag Petrovic ja Per Hansson Karoliinisesta sairaalasta Tukholmasta puhuivat *kivun kuvantamisesta ja aivojen toimintaverkoista kliinisessä kivussa*.

Kuluneen vuosikymmenen aikana tutkijat ovat selvittäneet, mitkä alueet kuuluvat ihmisen kipumarttoon (pain matrix). Siihen kuuluu mm. somatosensorisia alueita, cortex cingularis anterior (ACC), insula, periakveduktaalinen harmaa aines (PAG), hypothalamus ja prefrontaalinen cortex. ACC liittyy kivun emotionaaliseen kokeamiseen, kun taas somatosensoriset alueet sensorisesti erottelemaan kipuun.

Toiminnallinen kuvantaminen kasvattaa ymmärtämystämme myös siitä, kuinka eri aivojen alueet toimivat yhteistyössä käsitellessään kipua, etenkin kivun kognitiivista prosessointia. Tutkimuksia siitä, kuinka tarkkaavaisuuden muutos, ärsyksen kesto ja sen sisältö saattavat muuttaa kivun prosessointia on julkaistu. Kipuun liittyvää aivojen aktivaatiota voidaan muuttaa huomiota muuttavalla kognitiivisella tehtävällä. (*Tutkimusten tuloksia käytetään hyväksi kognitiivisessa kivunhallintaterapiassa. Kirjoittajan huomautus.*)

Per Hansson kertoi kivun kliinisestä kuvantamisesta. Neuropaattisessa kivussa mm. somatosensoriset alueet S1, S2 ovat aktivoituneet ja thalaaminen verenvirtaus vähenee kontralateraalisesti (vrt. kivun lokalisaatio), jolloin aiheutuu hypoksiaa. Migreenissä S1 ja S2 eivät ole aktivoituneet ja thalaaminen verenvirtaus vähenee molemmilla puolilla. Fibromyalgiassa S1, S2 eivät ole aktivoituneet ja thalaaminen verenvirtaus vähenee oikealla puolella. Allodyniasa havaitaan aivojen bilateraalista aktivaatiota, mutta sensaatio on unilateraalinen. Thalamuksessa on havaittavissa yliaktiiviteettia, mutta ACC ei aktivoidu lainkaan.

Pirjo Lindfors, anestesiologian erikoislääkäri,
kivunhoidon erityispätevyys
HUS, Marian sairaala
psykologisen ja lääketieteellisen antropologian
opiskelija, HY
kognitiivisen lyhytterapian jatko-opiskelija,
Integrum, Turku
pirjo.lindfors@hus.fi ja/tai
pirjo.lindfors@kolumbus.fi