

**Merja Kokki**

dosentti, apulaisylilääkäri
KYS, Anestesia ja leikkaustoiminta
merja.kokki@kuh.fi

IASP

16th World Congress on Pain

26.–30.10.2016

Yokohama

Japani

► Kansainvälisen kivuntutkimusyhdistyksen, IASP:n 16. maailmankongressi, The World Congress on Pain, pidettiin 26.–30.10.2016 Yokohamassa Japanissa. Kokous oli tarkoitus pitää siellä jo neljä vuotta sitten, mutta se siirtyi Fukushimaan edellisen vuoden onnettomuuden takia silloin Milanoon. Japani oli oiva valinta, sillä siellä tehdään korkeatasoista lääketieteellistä tutkimusta, kuten tämänvuotisen lääketieteen Nobelin palkinnon myöntäminen Yoshinori Ohsumille osoittaa. Japanilaiset ovat aktiivisia myös kivun tutkimisessa.

IASP:n periaatteen mukaan maailmankongressi kiertää eri maanosissa. Tämä näkyi edellisen Argentiinan kokouksen tavoin kokouksen osanottajamäärässä. Osallistujia oli taas keskimääräistä vähemmän, noin 4400. Toki tavoitteen mukaisesti osallistujia Aasiasta oli runsaasti. Seuraava kokous on Bostonissa,

joten järjestäjät kertoivat odottavansa sinne 6000–7000 osallistujaa.

IASP:n kokous kerää yhteen perustutkijoita, eri alojen klinikoita, terveyspalveluiden tuottajia ja päättöksentekijöitä. IASP kannustaa ja tukee kivunhoidon ja kivun tutkimus-

Japanissa tehdään korkeatasoista lääketieteellistä tutkimusta.

ta, ja pyrkii osaltaan varmistamaan uuden tiedon päätyksen maailmanlaajuisesti klinisiin hoitokäytäntöihin ilman tarpeettomia viiveitä.

Aiemmissä kokouksissa perustutkimuksen korostunut osuus on välillä harmittanut klinikoita. Nyt

ohjelmassa oli hyvä tasapaino perustieteen ja kliinisten aiheiden välillä. Hyvää tietoa oli jaossa niin perustutkijoille kuin klinikoillekin.

Ionikanavia

Kokouksen aloittaneella Refresher Coursella kuuntelin uusimpia löydöksiä ionikanavien merkityksestä kivussa ja kivunhoidossa. Sen jälkeen kun Montell & Rubin vuonna 1989 kuvasivat TRP (transient receptor potential) -kanavan rakenteen (1) ja kun näiden kanavien merkitystä eri aistihavaintojen toteamisessa on alettu ymmärtää, ovat nämä kanavat olleet mielenkiinnon kohteena myös kivun tutkimuksessa ja uusien hoitomahdollisuuksien kehittämisessä. TRPV1-kanavilla lienee keskeinen merkitys esimerkiksi myeliinitupetomien hermosyiden välittämässä kipuaistimuksessa: viskeraalisessa kivussa ja raajan immobilisaatioon

liittyvässä kipujärjestelmän herkistymisessä. TRPV1-kanavan toiminnan tutkiminen on myös esimerkki siitä, ettei eläinkokeiden tuloksia voi aina suoraan soveltaa ihmisiin. Propofolin aiheuttama kipu on kiehtonut tutkijoita koko lääkkeen klinisen käytön ajan. Vaikka propofoli aktivoi TRPV1-kanavia hiirillä, Makoto Tominagan ryhmän tutkimuksissa samaa ei havaittu ihmisillä. TRPA sen sijaan näyttää aktivoituvan propofolinannon yhteydessä sekä ihmisillä että koe-eläimillä (2).

Vuosituhanen alussa kuvattiin TRPM8-kanavan merkitys kylmällä saavutetussa kivunlievityksessä. Tuoreessa julkaisussaan Tominagan ryhmän osoittaa, että osa mentolin kipua lievittävästä vaikutuksesta välittyy myös TRPV1-kanavan eston kautta.

Kuopiolaisen Olavi Airaksisen työryhmän abstraktissa tutkijat osoittivat ettei kylmägeelin mentolipitoisuuden vaihtelulla 0,5%, 4,5% ja 10% välillä ollut eroa saavutettuun kliniseen vasteeseen. Tuloksen perusteella suomalainen, 55 maahan vietävä menestystuote, voi jatkaa entisellä mentolipitoisuudellaan uusien markkinoiden valloitusta – varsinkin kun uusimmat tulokset osoittavat mentolin estävän myös ANO1 (anocamin 1) kloridikanavan aktivoitumista. Toki myös TRPC5-kanavan merkitys pitää huomioida.

TRP-kanavilla on keskeinen merkitys erilaisissa neuropaattisissa ja tulehduksellisissa tiloissa, mutta niillä on myös paljon muita fysiologisia tehtäviä, jotka pitää huomioida lääkehityksessä. Tominagan tutkimusryhmän mukaan TRPV4- ja ANO1-ionikanavien häiriötön yhteistoiminta on tärkeää esimerkiksi aivoselkäydinnesteen tuotannossa (3).

Kipuradat

Kanadassa työskennellyt, mutta nyt Sveitsiin muuttanut Petra Schweinhardt esitti ymmärrettävän tuntuisesti eri kuvantamistutkimuksista saatuja tuloksia kipuratojen merkityksestä kivun aistimukseen ja kokeamiseen. Schweinhardtin kokoaman katsauksen mukaan isoavojojen

>>



Kuva 1: Maailmanpyörä ja huvipuisto kongressikeskuksen liepeillä



Kuva 2: Farkkujen kulutuspesu japanilaiseen tapaan

etuosan aivokuoren (mPFC) ja insulan välinen viestintä vilkastuu kroonistuvassa kivussa. Kun kipu on hallittavissa, ovat yhteydet insulasta dorsolateraaliseen (dlPFC) etuaivokuoreen vilkkaampia. Schweinhardtin mukaan tätä tietoa voitaisiin hyödyntää esimerkiksi kiputilojen stimulaatiohoitojen suunnittelussa. Esityksessä osoitettiin myös, miten kliininen havainto kroonisen kivun aiheuttamasta älyllisten toimintojen laskusta selittyy aivokuoren deaktivaatiolla. (4)

Selkäytimellä on keskeinen rooli akuutin kivun prosessoinnissa

Omassa esityksessään Pierrick Poisbeau kertasi pitkäaikaisvahvistumisen (long-term potentiation, LTP) merkitystä kivun kroonistumisessa. Ilmiö kuvattiin ensimmäisiä kertoja heidän kampuksellaan Strasbourgisissa jo yli 20 vuotta sitten. Keskeiset ilmiöt LTP:ssa on kipua välittävien synapsien lisääntyminen, eri glutaminergisten reseptoreiden aktivoituminen, varsinkin AMPA-reseptoreiden fosforylaatio ja lopulta CREB

välitteisten geenien transkriptio. NMDA-salpaajien, kuten ketamiinin, ajatellaan vaikuttavan geenien luentaan muiden muassa CREB-proteiinin kautta.

Mielenkiintoinen osuus Poisbeaun esityksessä oli hänen tutkimusryhmänsä löydökset oksitosiinin vaikutuksesta kivun hillintään. Keskeisiä välittäjäaineita kivun laskevassa modulaatioissa ovat serotoniini ja noradrenaliini. Myös osa opioidien kipua lievittävästä vaikutuksesta kohdistuu laskevan järjestelmän voimistamiseen. Poisbeaun ryhmä on tutkinut oksitosiinin vaikutusta kivun hillintään ja osittanut koe-eläinmallissa, että oksitosiinia vapautuu erityisesti tulehduskivussa. Oksitosiini ei nykykäsityksen mukaan lievitä hermovaurioon liittyvää kipua. Poisbeaun mallissa oksitosiinin nopea kipua hillitsevä vaikutus kohdistui takajuuri-ganglioon ja pitkäkestoisempi kipua lievittävä vaikutus selkäytimeseen. Poisbeaun mukaan oksitosiinia vapautuu tulehduskivussa, mutta ei riittävää määrää, jotta kipu lievittyisi siedettäväksi. Oksitosiinin anto tai

sitä vapauttavan mekanismin aktivoiminen ovat hänen mukaansa lupaavia kivunhoidon mahdollisuuksia.

Leikkauksen jälkeinen pitkittynyt kipu on harmillista

Esther Pogatzki-Zahn, Audun Stubhaug ja Mikito Kawamata esittivät hyvän kokonaisuuden akuutista leikkauksen jälkeisestä kivusta ja niistä riskeistä, jotka ennustavat kivun pitkittymistä. Akuutissa kivussa kivun välitykseen osallistuvia reseptoreita kuljetetaan solukalvon pintaan ja sieltä pois. Esityksessä referoitiin muiden muassa Guon työryhmän (5) julkaisemaa koe-eläin työtä, jossa stargazinin (CACNG2) osoitettiin tuovan glysiini-reseptoreita solukalvolle. CACNG2 on yksi mahdollinen lääkehityksen kohdemolekyylillä.

Ketamiinin roolia esitelmöitsijät valaisivat eri näkökannoilta, Pogatzki-Zahn edusti näkemystä, ettei ketamiini itsessään olisi kipua lievittävä akuutissa kivussa, mutta että se estäisi hyperalgesian kehittymistä ja näin vähentäisi opioiditarvetta. Muut esitelmöitsijät eivät tähän täysin

yhtyneet, viitaten muiden muassa akuuttihoitossa saavutettavaan hyvään kivunlievitykseen. Kroonisessa kivussa myös Pogatzki-Zahnin mukaan ketamiini lievittää kipua.

Omassa esityksessään Stubhaug pyrki hillitsemään liian huoletonta pregabaliinin käyttöä välittömässä leikkauksen jälkeisessä kivunhoidossa. Hän esitti tulokset tuoreesta koehenkilöillä tehdystä tutkimuksesta (6), jossa pregabaliini lievitti vähän kylmäkipua ja tehosti hieman remifentaniilin aikaansaamaa kivunlievitystä. Vähäinen kivunlievityksen tehostuminen saavutettiin lisääntyneen hengityslaman, kognitiivisten toimintojen heikkenemisen ja keskushermostohaittojen kustannuksella. Keskustelussa Stubhaug esitti uskovansa, että pregabaliinista hyötyisivät parhaiten selkeästi ahdistuneet potilaat. Leikkauksessa mahdollisesta syntyvään hermovaurioon hän suositteli aloittamaan amitriptyliini-lääkityksen. Uusimpien kulutuslukujen mukaan Suomessakin aiempi huoleton pregabaliinin käyttö näyttäisi asettuvan järkevämmälle tasolle.

Suoraan kliiniseen työhön sovellettavana vinkkinä Stubhaug muistutti, että jos tipan laitto tai puudutuksen pisto on potilaalle kovin kivuliasta, tulee hänellä hyvin todennäköisesti olemaan myös keksimääräistä kovempaa kipua toimenpiteen jälkeen. Kivunhoidon ja vasteen arviointi pitää olla näillä potilailla huolellisempaa.

Mikito Kawamata muistutti oman esityksensä aluksi siitä tosiasista, että suurin osa leikkauksista tehdään potilaille, joilla on joku sairaus tai kipu jo ennen toimenpidettä. Leikkaus tehdään kudokseen, joka on jo lähtökohtaisesti epäfysiologisessa tilassa, ja elimistön kipujärjestelmä on kenties jo herkistynyt. Myös muu taustalla oleva sairaus voi vaikuttaa merkittävästi postoperatiivisen kivun ilmenemiseen ja sen pitkittymiseen. Kawamata kävi läpi myös kasvavaa näyttöä leikkausta edeltävän ahdistuksen keskeisestä merkityksestä leikkauskivun pitkittymisen riskinä – hänkin kysyi, perustuisiko

pregabaliinin teho ainakin osittain ahdistuksen lievittymiseen. Mielenkiintoista oli kuulla myös hänen oman ryhmänsä tuloksia luuytimen merkityksestä kivun kokemisessa ja pitkittymisessä, joka on toistaiseksi vain vähän tutkittu aihe (7).

Patricia Lavand’homme luennoi kroonisesta kirurgian jälkeisestä kivusta ja siihen vaikuttavista tekijöistä. Aika, kuinka pitkään potilaalla on leikkauksen jälkeen kipua, ennustaa kivun kroonistumista; kivuliaan ajan piteneminen 10%:lla nostaa kirurgian jälkeisen pitkittyvän kivun riskiä 30%:lla. Polven ja lonkan tekonivelleikkaukseen liittyvän leikkauksen jälkeisen pitkittyvän kivun riskiä voi ennakoita akuutin kivun kovuudesta. Lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen kova kipu levossa ja polven tekonivel-

Oksitosiinia vapautuu erityisesti tulehduskivussa.

leikkauksen jälkeen kipu liikkuaessa ennustaa leikkauksen jälkeistä kiputilannetta (8).

Raskaus, synnytys ja hormonit

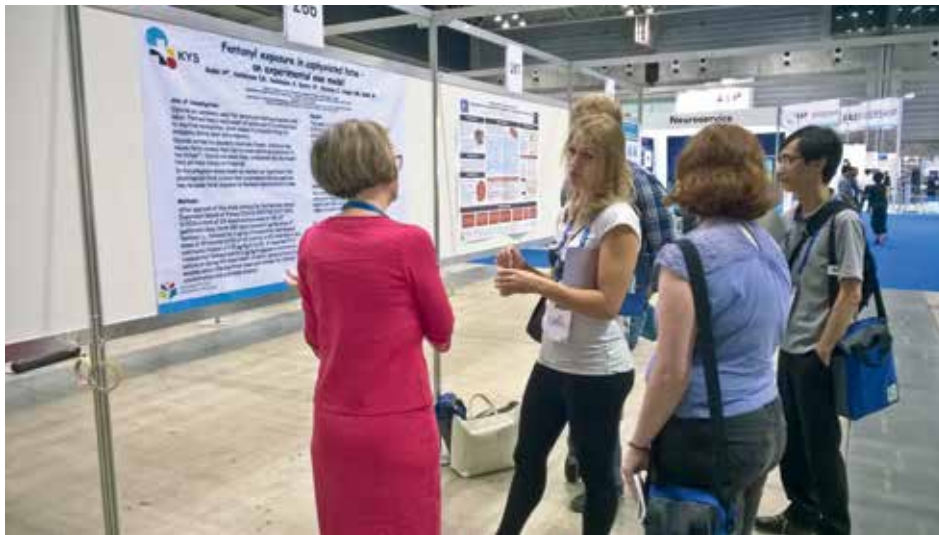
Isoissa kokouksissa joutuu aina varautumaan eritasoisiin esityksiin ja esiintyjiin. Refresher-kurssi kivun hoidosta raskauden aikana oli pettymys. Kaiken muun ristiriitaisen tiedon ohella raskaana olevalle suositeltiin indometasiinia turvallisena tulehduskipulääkkeenä, toki annosrajoitukset ja raskauden kesto huomioon ottaen. Täällä kotimaassa olemme tottuneet käyttämään muita, lyhyemmän puoliintumisajan tulehduskipulääkkeitä kuten ibuprofeenia ja ketoprofeenia. Joten aina ei tarvitse mennä merta edemmäs kalaan: Suomen obstetristen anestesiologien syyskoulutuspäivillä 2016 kuuntelin kollega Heli Malmin luennon samasta aiheesta. Malmin esitys oli asiantunteva ja

kattava, aivan eri luokkaa kuin Yoko-hamassa kuulemani.

Mieliinpainuvin kohtaaminen oli Anesthesiologyn entisen päätoimitajan James Eisenachin kanssa. Hän luennoi oksitosiinin vaikutuksesta kivun modulointiin. Synnytyksen jälkeen oksitosiini on pitkään koholla, koska myös imetys stimuloi sen erittymistä. Hänen ryhmänsä totesi tekemissään kokeellisissa töissä, että spinaalihermon ligeeraus keskiras-kaudessa aiheuttaa hermon alueella liiallista herkistymistä ja että tämä herkistyminen vähenee synnytyksen aikana. Synnytyksen yhteydessä tehty hermovaurio aiheutti akuutin herkistymisen, joka väheni 2–3 viikkoa synnytyksen jälkeen. Jos pennut otettiin pois emoltaan, herkistyminen palasi, mutta tällöinkin intratekaalinen oksitosiini vähensi tätä. (9,10) Eisenach oli tutkinut oksitosiinin hermotoksisuutta Tony Yakshin kanssa; oksitosiini ei näyttäisi aiheuttavan hermotoksisuutta ainakaan eläinmalleissa (11). Kiireestään huolimatta Eisenach ehti istua hetkeksi alas pohtimaan spinaalisesti ja epiduraalisesti annettujen lääkkeiden hermotoksisuutta ja testauksessa käytettäviä menetelmiä – arvostin kovasti käymäämme keskustelua.

Abstraktit

Suomalaiset ryhmät ovat aktiivisia kivuntutkimuksessa ja tutkivat kipua hyvin monipuolisesti. Aktiivisesti abstrakteja kiertäessäni tunnistin 17 abstraktia ryhmiltä, joissa oli mukana suomalaisia. Osa käsitteli geenimutaatioita, joista mielenkiintoinen oli muiden muassa tamperelaisten ja seinäjokelaisten löydös ionikana- taudista, joka selittää osan fibromyalgian kaltaisista lihaskivuis-ta. A1156T mutaatio Scn4A geenissä muuttaa jänniteherkän Nav4-kanavan toimintaa, ja tämä voi johtaa hankaliin rasiituksessa vaikeutuviin lihaskipuihin. Eija Kalson ryhmä esitti paitsi uusia, mielenkiintoisia geenitutkimustuloksia, myös farmakologiaa. Kiinnostavaa on muiden muassa hänen ryhmänsä tulokset norke-tamiinin merkityksestä opioidien tehoon ja toleranssiin; saadaanko >>



Kuva 3: Posterin esittelyä

Stubhaug pyrki hillitsemään huoletonta pregabaliinin käyttöä leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa.

lähitulevaisuudessa markkinoille norketamiini-valmisteita? Kannabinooidien käyttöä kivunhoidossa tutkitaan innokkaasti. Yksi lähestymistapa on estää endokannabinoidien hajottamista ja näin pyrkiä välttämään osa kannabikseen liittyvistä haitoista. Orion Pharmedin tutkijat yhdessä söderteläläisten tutkijoiden kanssa esittivät koe-eläin tuloksia monoasylglyceroli lipaasin (MGL) estäjän käytöstä. Tulokset olivat lupaavia käytetyssä formaliini-tes-tissä. Kerimäkeläissyntyisen Heikki Hurrin ryhmällä oli erinomainen abstrakti kipuun liittyvän liikkumisen pelon aiheuttamasta elämälaadun rajoittumisesta. Oululainen Tarja Pölkki oli mukana yhteiseurooppalaisessa tutkimuksessa, jossa kehitettiin hengityslaitehoitoa saavan vastasyntyneen kivunarvointia. Oma abstraktimme käsitteli myös vastasyntyneitä. Koe-eläinmallissa osoitimme, ettei syntymän aikainen asfyksia näytä aiheuttavan merkittä-vää fentanyylin kertymistä sikiöön, asfyktisilla lampaila ei ilmennyt ion-trappingia (12). Posterimme herätti mielenkiintoa. Olin iloinen, että myös IASP:n väistyvä presidentti Rolf-Detlef Treede ehti käydä tutustu-massa tuloksiimme.

Lopuksi

IASP 2016 – Yokohama oli monipuolinen kokous, jossa oli paljon erinomaista opittavaa. Järjestelyt olivat erinomaiset ja asiat hoituivat japanilaiseen tapaan eleettömästi ja kohteliaasti. IASP:n teema vuodelle 2016 on Global Year Against Pain in the Joints, näistä asioista sain paljon uutta tietoa. Monipuolinen ohjelma antoi eväitä arkipäivän työhön.

Kiitän Suomen Anestesiologi-yhdistystä minulle myönnetystä apurahasta. ■

Viitteet:

1. Montell C, Rubin GM. Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron* 1989;2(4):1313-23.
2. Nishimoto R, Kashio M, Tominaga M. Propofol-induced pain sensation involves multiple mechanisms in sensory neurons. *Pflugers Arch* 2015;467:2011-20.
3. Takayama Y, Shibasaki K, Suzuki Y, ym. Modulation of water efflux through functional interaction between TRPV4 and TMEM16A/anoctamin 1. *FASEB J* 2014;28:2238-48.
4. Bräscher AK, Becker S, Hoepli ME, Schweinhardt P. Different brain circuitries mediating controllable and uncontrollable pain. *J Neurosci* 2016;36(18):5013-25.
5. Guo R, Zhao Y, Zhang M, ym. Down-regulation of Stargazin inhibits the enhanced surface delivery of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor GluR1 subunit in rat dorsal horn and ameliorates postoperative pain. *Anesthesiology* 2014;121:609-19.

6. Myhre M, Diep LM, Stubhaug A. Pregabalin has analgesic, ventilatory, and cognitive effects in combination with remifentanyl. *Anesthesiology* 2016;124:141-9.
7. Ishida T, Tanaka S, Sekiguchi T, ym. Spinal nociceptive transmission by mechanical stimulation of bone marrow. *Mol Pain* 2016;12. doi: 10.1177/1744806916628773.
8. Sayers A, Wylde V, Lenguerrand E, ym. Rest pain and movement-evoked pain as unique constructs in hip and knee replacements. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:237-45.
9. Gutierrez S, Liu B, Hayashida K, Houle TT, Eisenach JC. Reversal of peripheral nerve injury-induced hypersensitivity in the postpartum period: role of spinal oxytocin. *Anesthesiology* 2013;118:152-9.
10. Gutierrez S, Hayashida K, Eisenach JC. The puerperium alters spinal cord plasticity following peripheral nerve injury. *Neuroscience* 2013;228:301-8.
11. Yaksh TL, Hobo S, Peters C, ym. Preclinical toxicity screening of intrathecal oxytocin in rats and dogs. *Anesthesiology* 2014;120:951-61.
12. Heikkinen EM, Kokki H, Heikkinen A, ym. Foetal fentanyl exposure and ion trapping after intravenous and transdermal administration to the ewe. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016 Sep 8. doi: 10.1111/bcpt.12665.