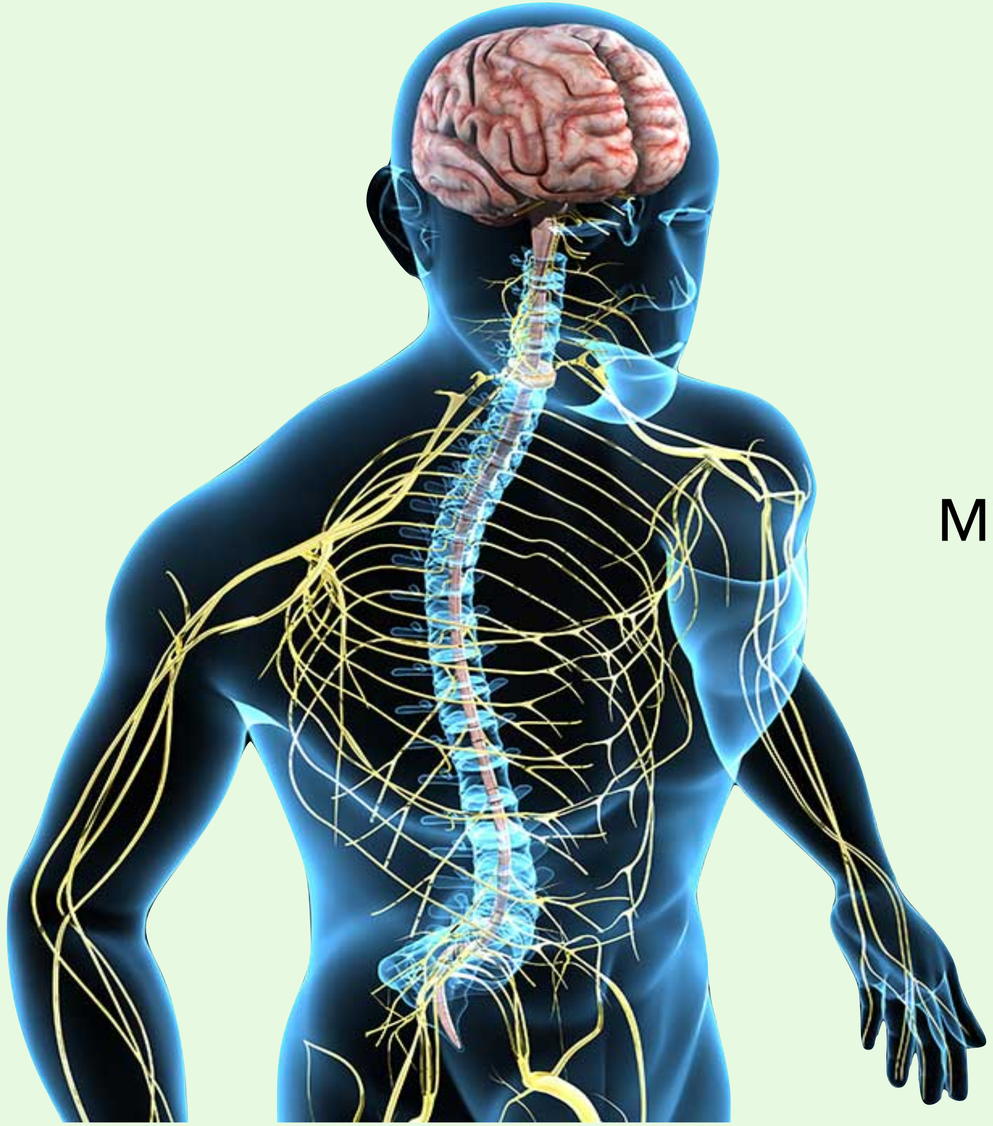
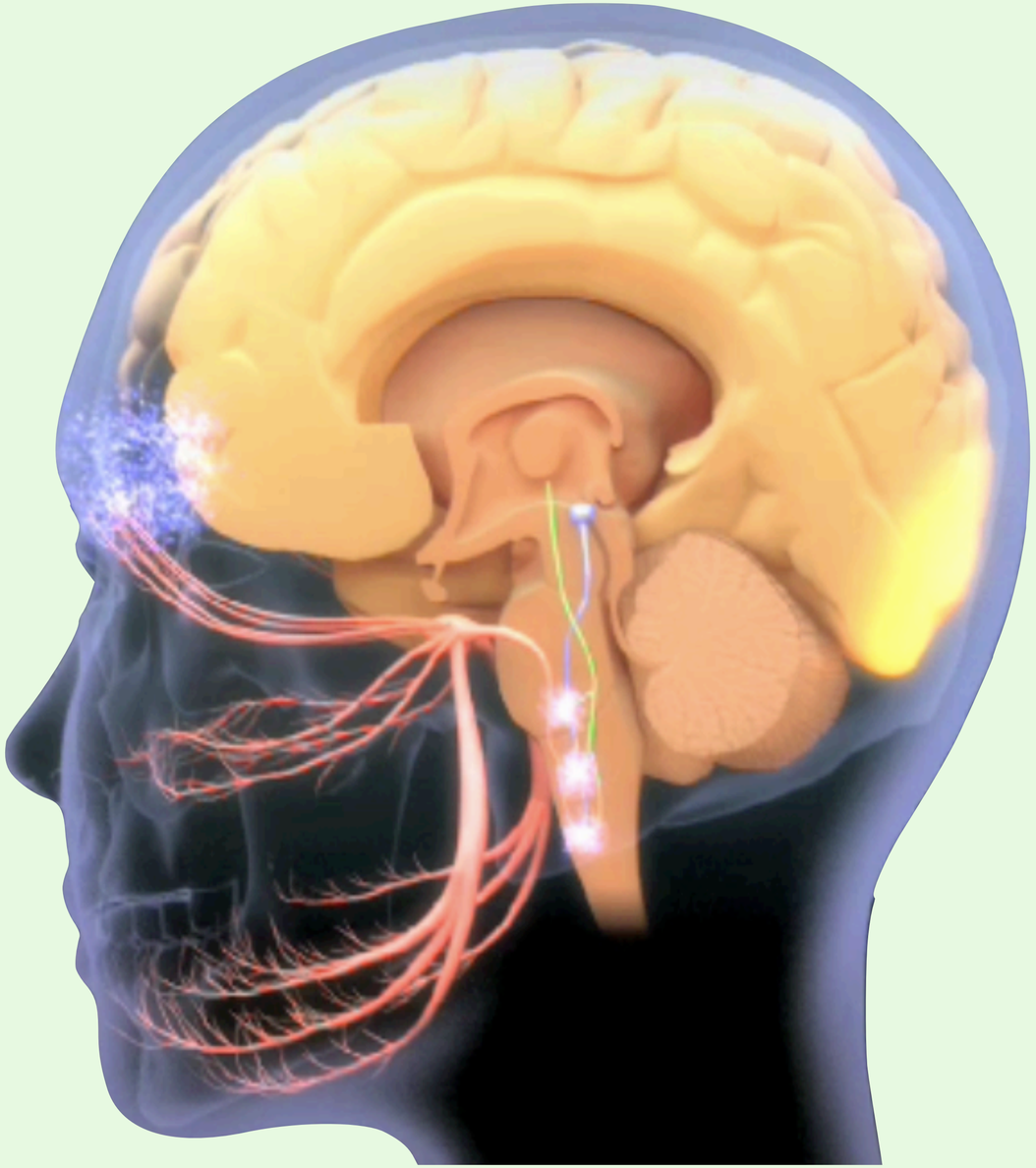
Sentraalinen sensitaatio



Mikko Kallela



Kivun päätyypit

Nosiseptiivinen - kudosvauriokipu, hermoston toiminta normaalia

Neuropaattinen - kipu, jossa kipuhermorata on vaurioitunut

Nosiplastinen - kiputunne joka syntyy, vaikka kudokseen ei kohdistu vammaa aiheuttavaa prosessia eikä kyseessä ole kipua aistivien hermojen virheellinen toiminta

(Duodecim - terveysportti - Termit ja sanakirjat)

Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain. 2009;10(9):895-926.

Kivun sentraalinen sensitaatio

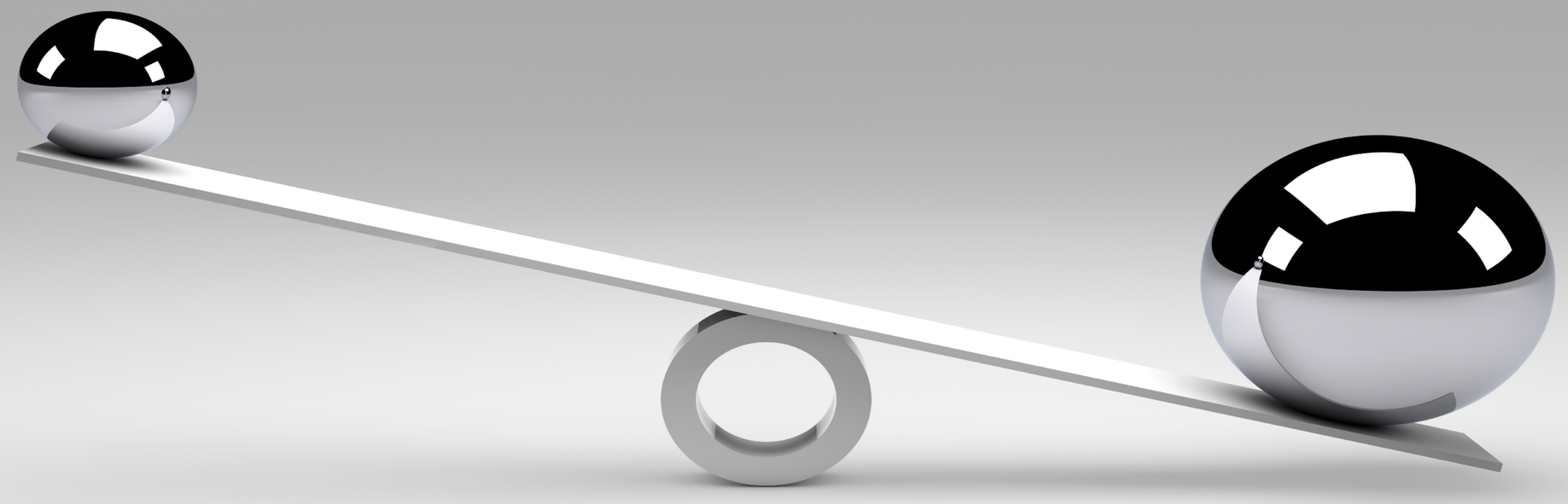
Toistuvan tai jatkuvan kivun aiheuttama keskushermoston kipujärjestelmän ylivirittyminen

Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicineJo Nijs, Steven Z George, Daniel J Clauw et al. Lancet Rheumatol 2021; 3: e383–92

Sentraalinen sensitaatio

Kudosvauriokipu

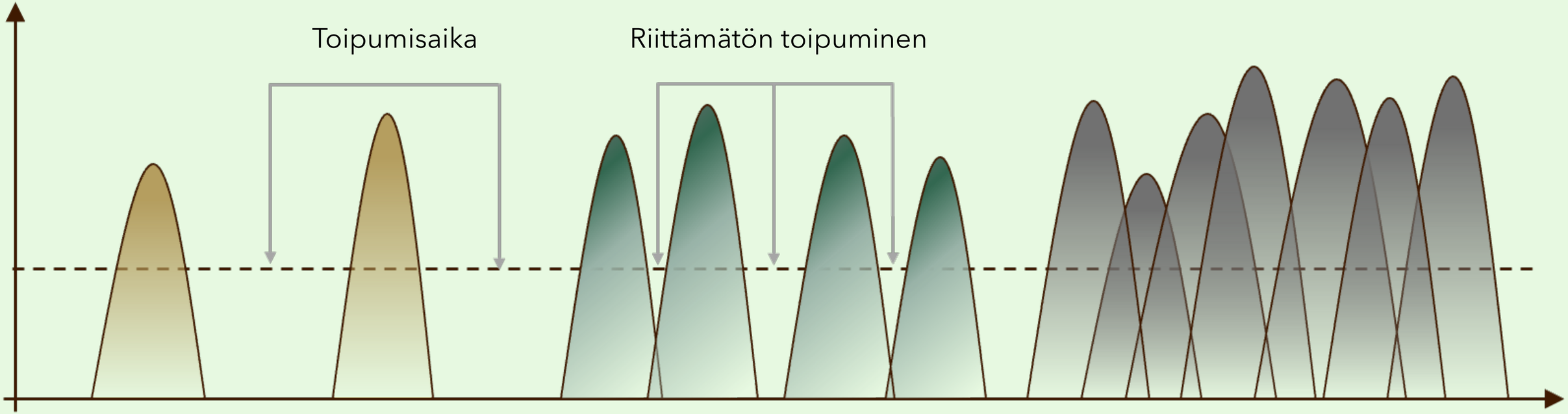
Potilaan kokema kipu

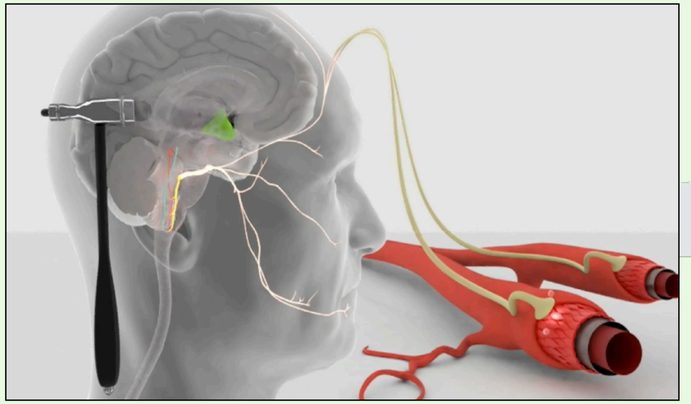


Kvantitatiivinen tuntokynnysmittaus (QST)

Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicineJo Nijs, Steven Z George, Daniel J Clauw et al. Lancet Rheumatol 2021; 3: e383–92

Migreenin kroonistuminen ≈ sentraalinen sensitaatio migreenissä



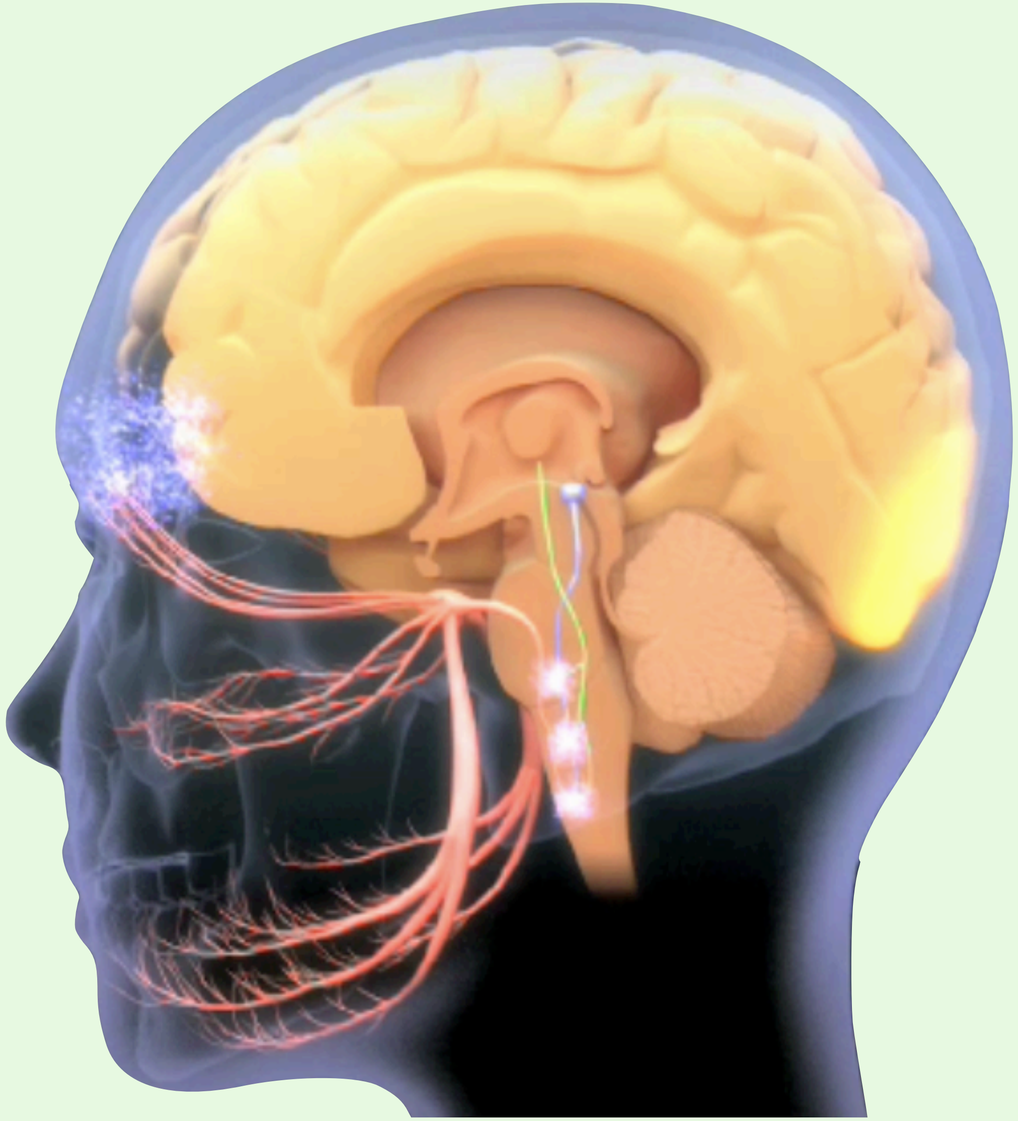


Masennus, lihaskipu, unihäiriöt

https://neurotorium.org/

Sentraalisen sensitaation merkit

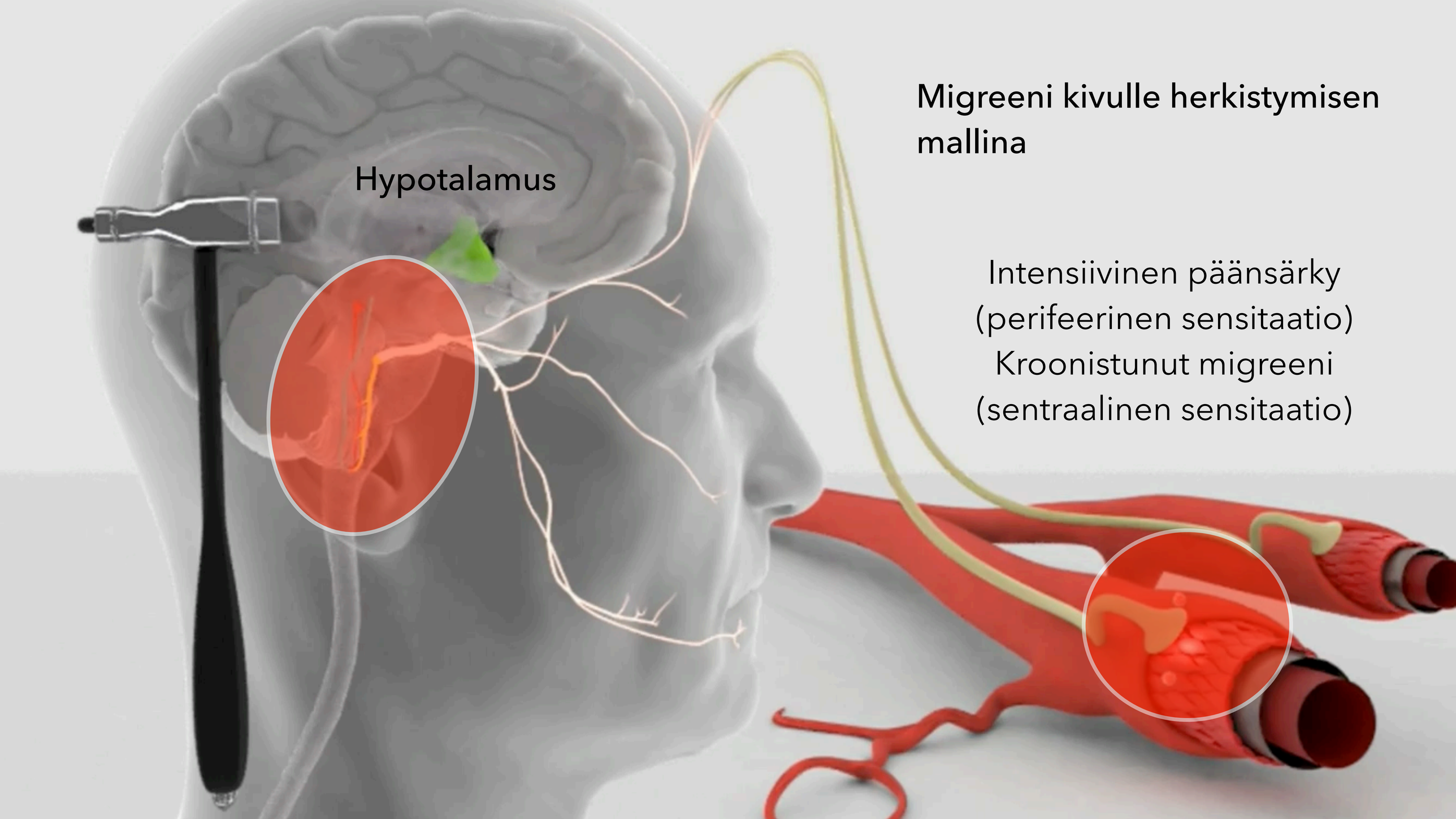
Kipukynnyksen lasku
Allodynia
Hyperalgesia
Yleinen **aistiarkuus** (valo, äänet, haju)
Keskittymisvaikeus, muistihäiriö, ahdistus
Sairaudentuntu, väsymys, **aivosumu**
Sairauskäyttäytyminen, fatiikki



Allodynia = normaalisti kivuton ärsyke (esim. kosketus) aiheuttaa kipua

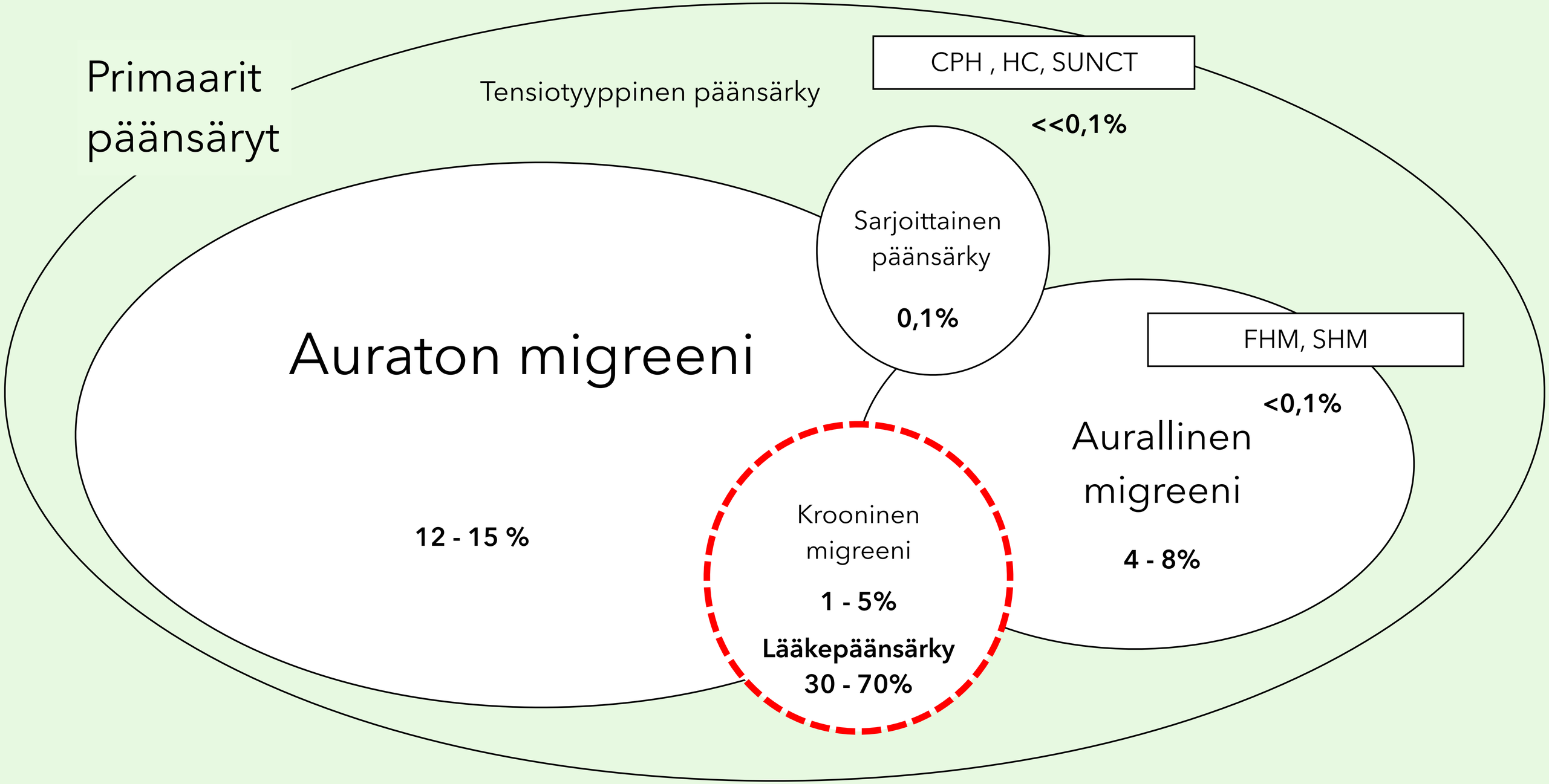
Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain. 2009;10(9):895-926.

Sentraalinen sensitaatio ja primaarit päänsäryt



Migreeni kivulle herkistymisen mallina

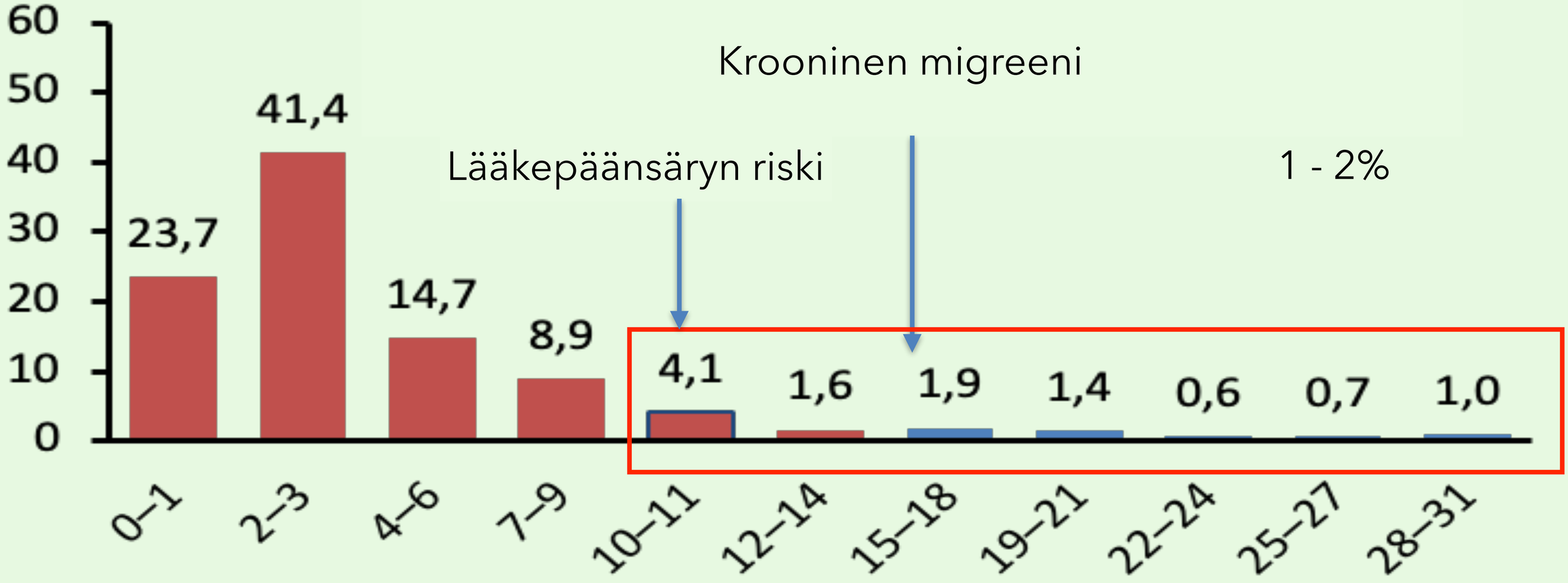
Intensiivinen päänsärky
(perifeerinen sensitaatio)
Kroonistunut migreeni
(sentraalinen sensitaatio)



CPH, HC ja SUNCT ovat harvinaisia primaareja päänsärkyjä, CPH = Chronic Paroxysmal Hemicrania, HC = Hemicrania Continua, SUNCT = Short-lasting, Unilateral Neuralgiform Headache Attacks with Conjunctival Injection and Tearing, FHM = Familiaalinen Hemipleginen Migreeni, SHG = Sporadinen Hemipleginen Migreeni

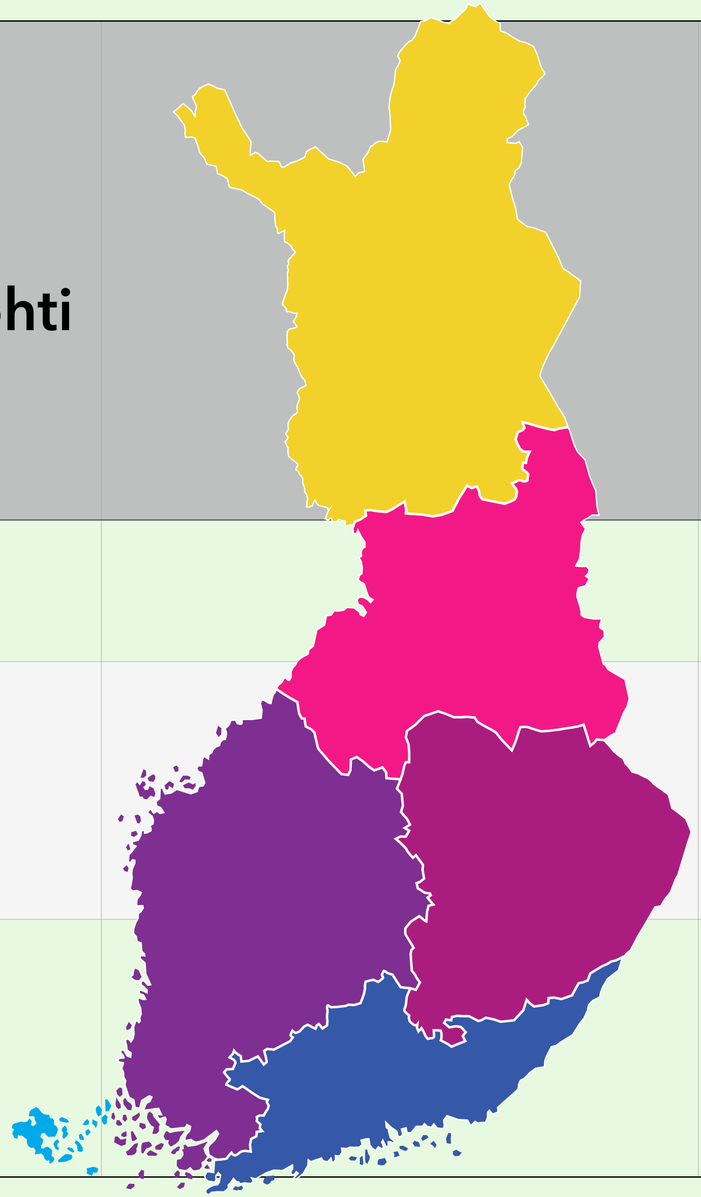
Kuukauden migreenipäivät ja krooninen migreeni

Episodinen **Krooninen**



. Blumenfeld AM et al. Cephalalgia 2011

Primaari päänsärky	Esiintyvyys 1 000 ihmistä kohti		Esiintyvyys 5,5 milj. ihmistä kohti
Migreeni	150		825 000
Krooninen migreeni	10 - 20		55 000 - 110 000 Lääkepäänsärky (70%) 38 500 - 77 000
Sarjoittainen päänsärky	1		5 500

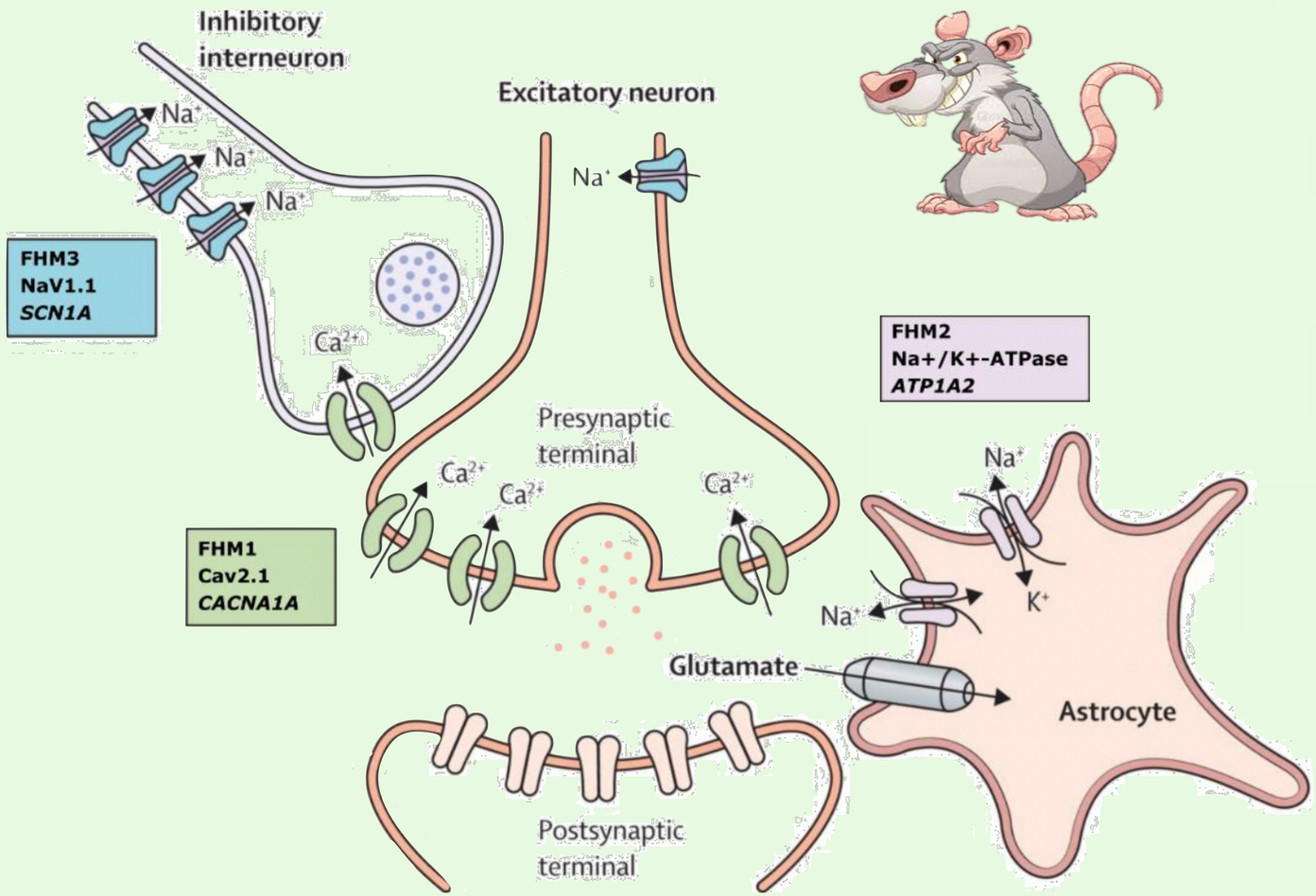


Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. Eur J Neurol. 2006;13(4):333-45; Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. Eur J Neurol. 2020;27(7):1102-16.

Kroonisen migreenin patofysiologiaa

≈ sentraalisen sensitaation patofysiologiaa

Hemipleginen migreeni ja ionikanavat - kivulle herkistymisen taustaa



Natriumkanavamutaatioden taudinkuvaa

Sydämen rytmihäiriöt

Nav1.5

Nav1.4

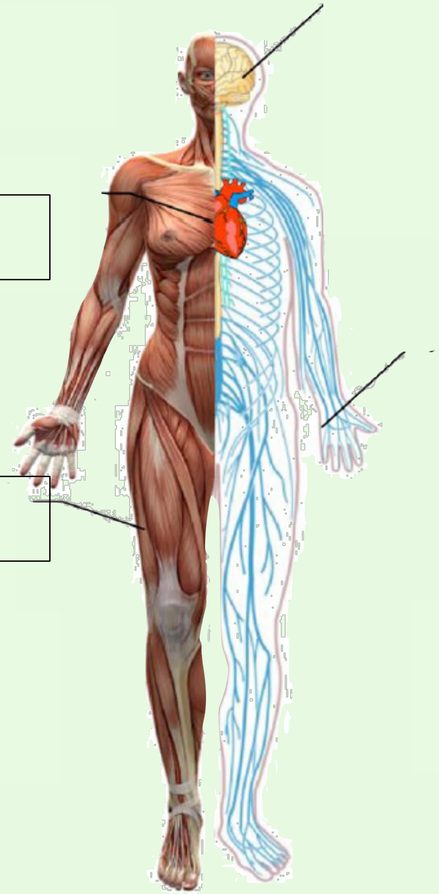
Myotonia, Paralyysi

Epilepsia

Nav1.1
Nav1.2
Nav1.3
Nav1.6

Nav1.6
Nav1.7
Nav1.8
Nav1.9

Kipu, kivun puuttuminen



Russell MB and Ducros A, Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. The Lancet Neurology 2011

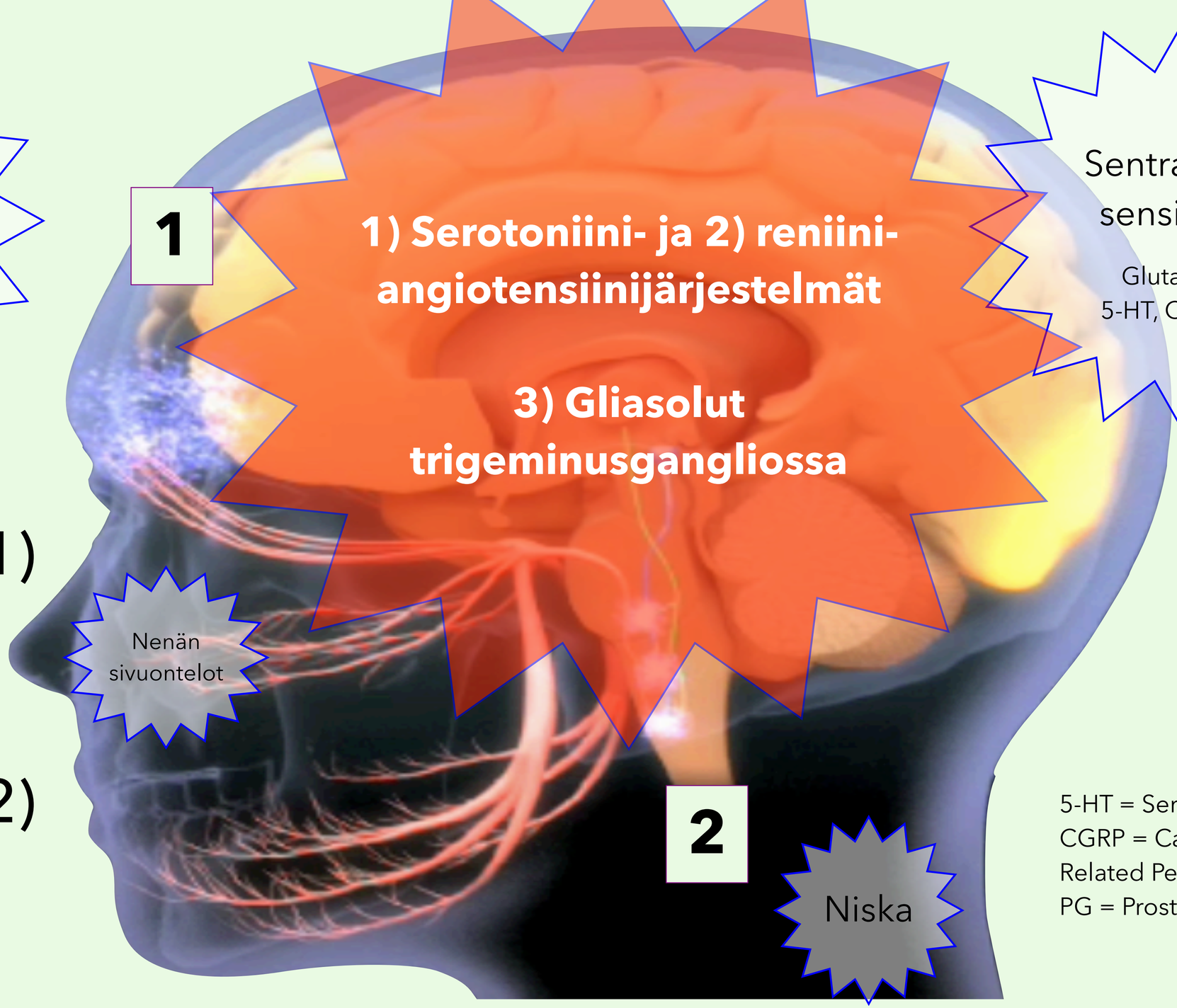
Ghovanloo MR, Ruben PC. Cannabidiol and Sodium Channel Pharmacology: General Overview, Mechanism, and Clinical Implications. Neuroscientist. 2022;28(4):318-34.

Perifeerinen sensitaatio

5-HT, CGRP, PG
Glutamaatti

Sentraalinen sensitaatio

Glutamaatti
5-HT, CGRP, PG

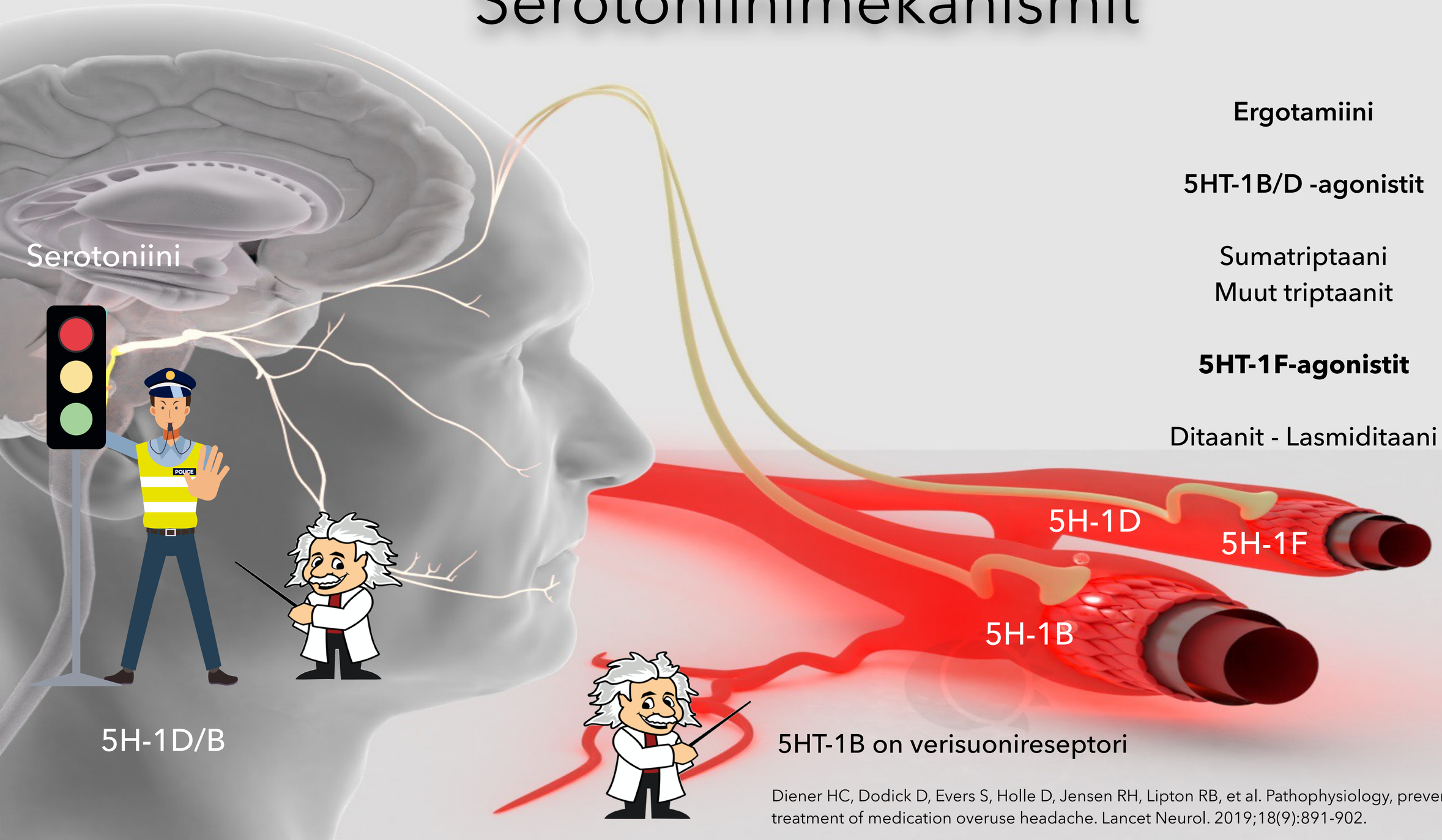


Perifeerinen sensitaatio (1)

Sentraalinen sensitaatio (2)

5-HT = Serotoniini
CGRP = Calcitonin Gene-Related Peptide
PG = Prostaglandiinit

Serotoniinimekanismit



Ergotamiini

5HT-1B/D -agonistit

Sumatriptaani
Muut triptaanit

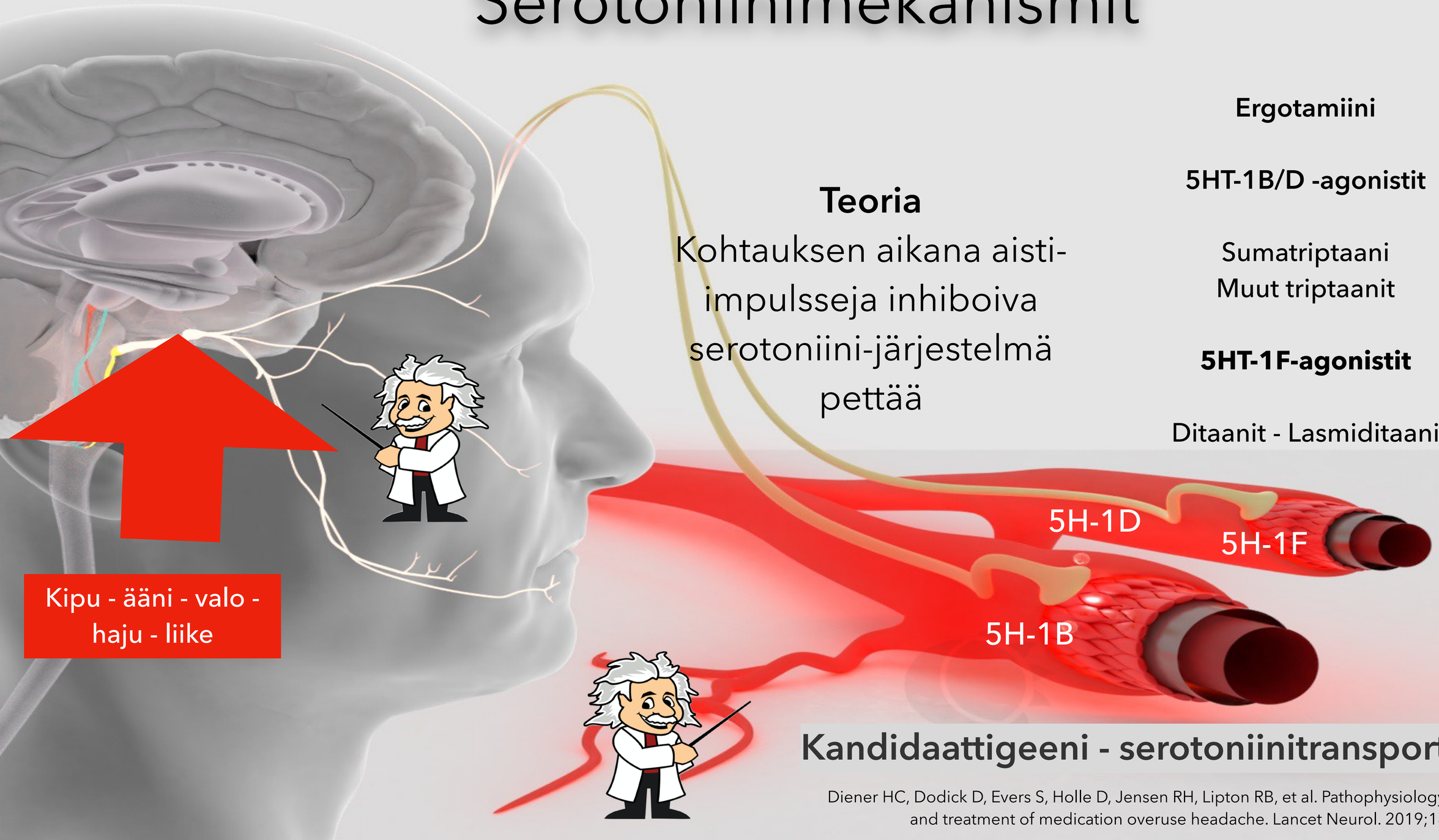
5HT-1F-agonistit

Ditaanit - Lasmiditaani

5HT-1B on verisuonireseptori

Diener HC, Dodick D, Evers S, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. Lancet Neurol. 2019;18(9):891-902.

Serotoniinimekanismit



Teoria

Kohtauksen aikana aisti-impulsseja inhiboiva serotoniini-järjestelmä pettää

Ergotamiini

5HT-1B/D -agonistit

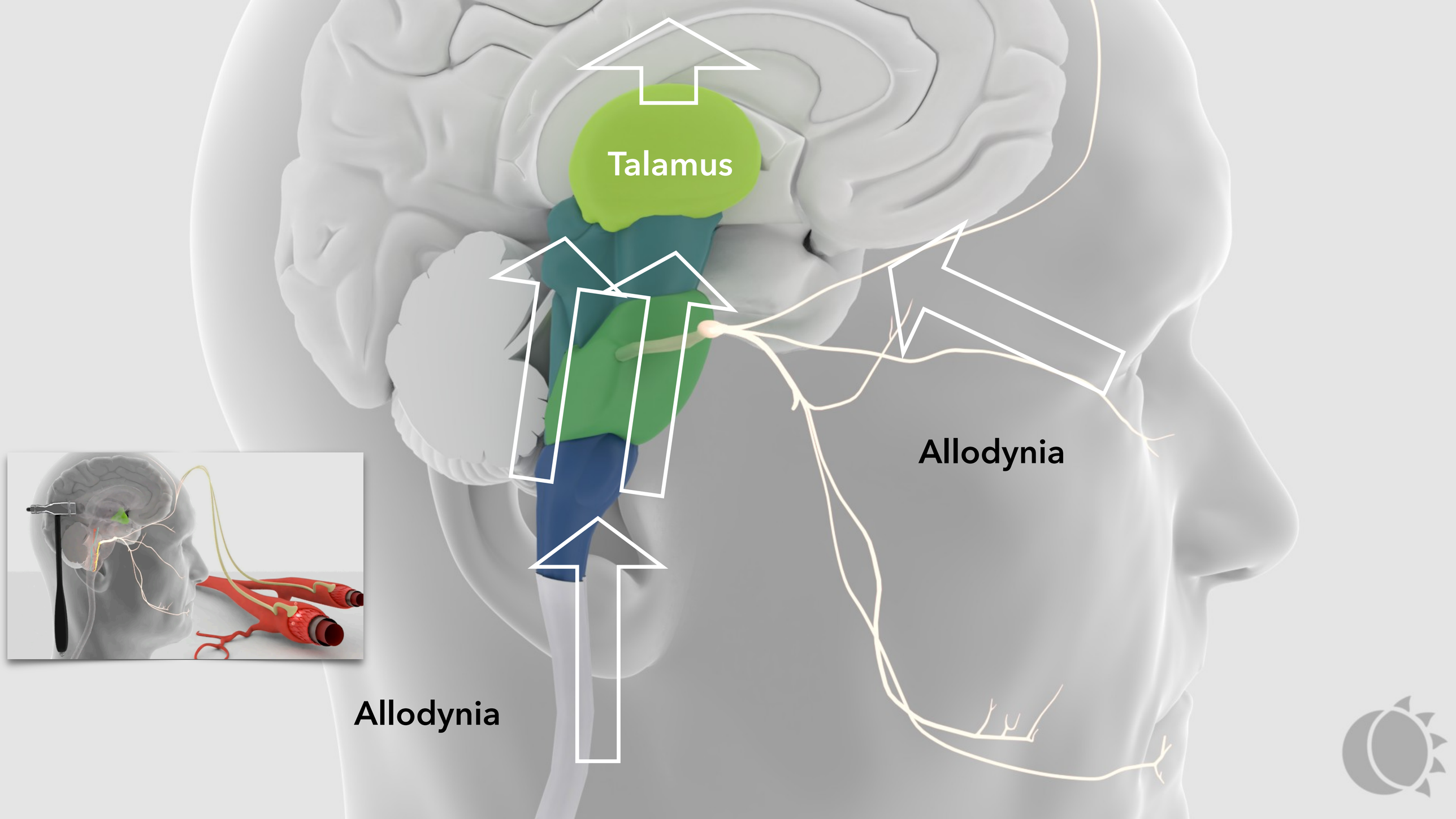
Sumatriptaani
Muut triptaanit

5HT-1F-agonistit

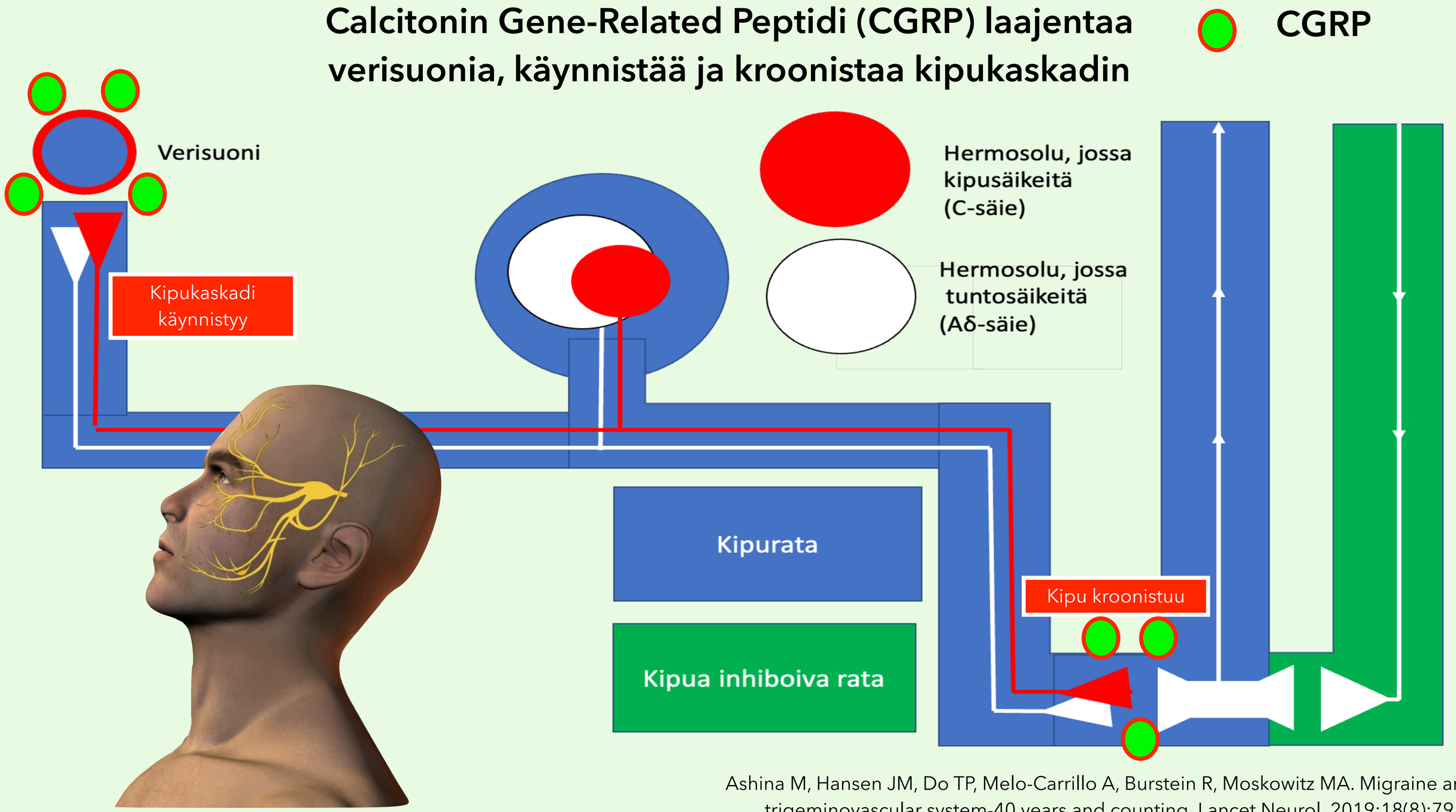
Ditaanit - Lasmiditaani

Kandidaattigeeni - serotoniinitransportteri

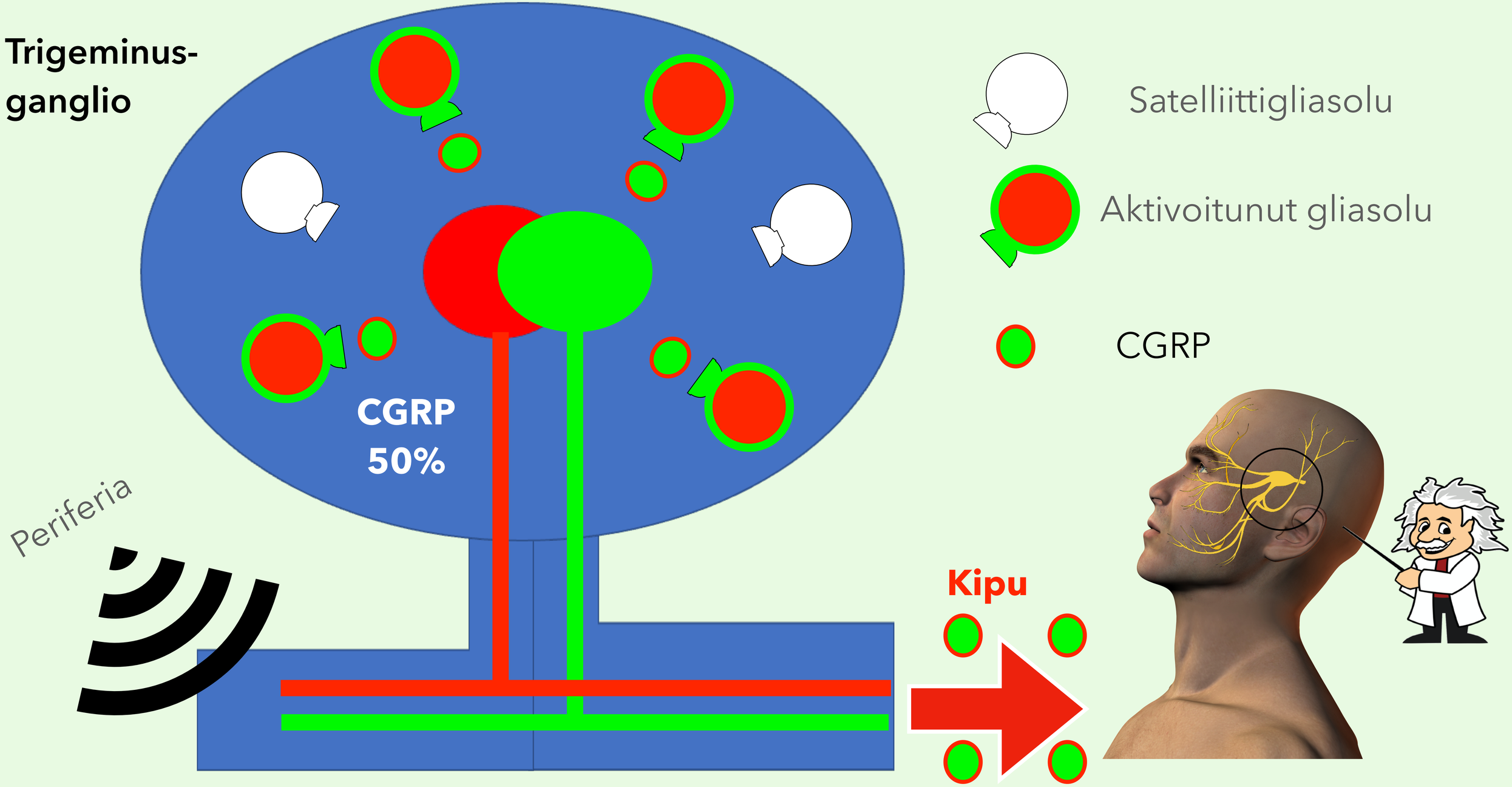
Diener HC, Dodick D, Evers S, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. Lancet Neurol. 2019;18(9):891-902.


Talamus
Allodynia
Allodynia

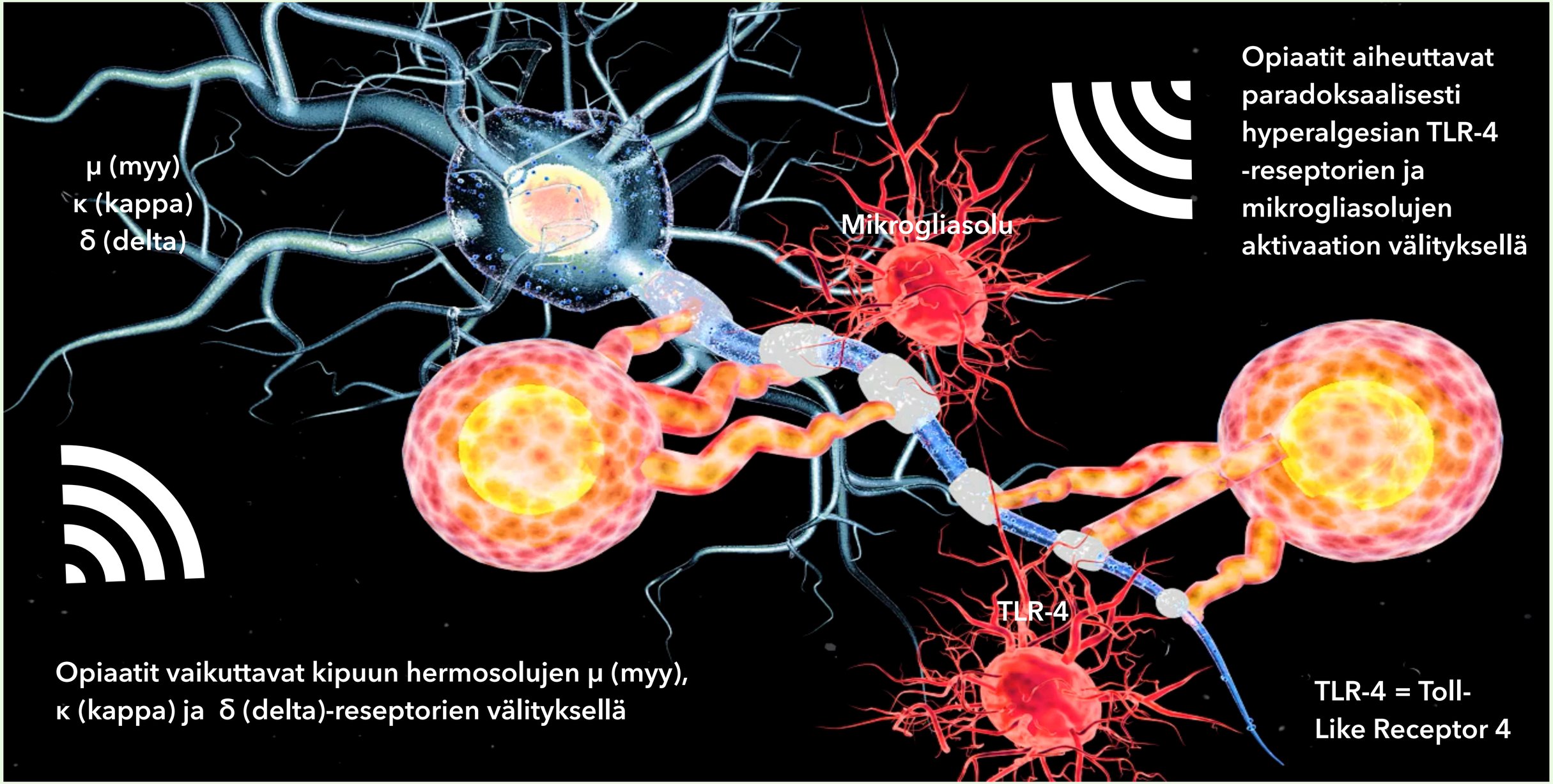
Calcitonin Gene-Related Peptidi (CGRP) laajentaa verisuonia, käynnistää ja kroonistaa kipukaskadin



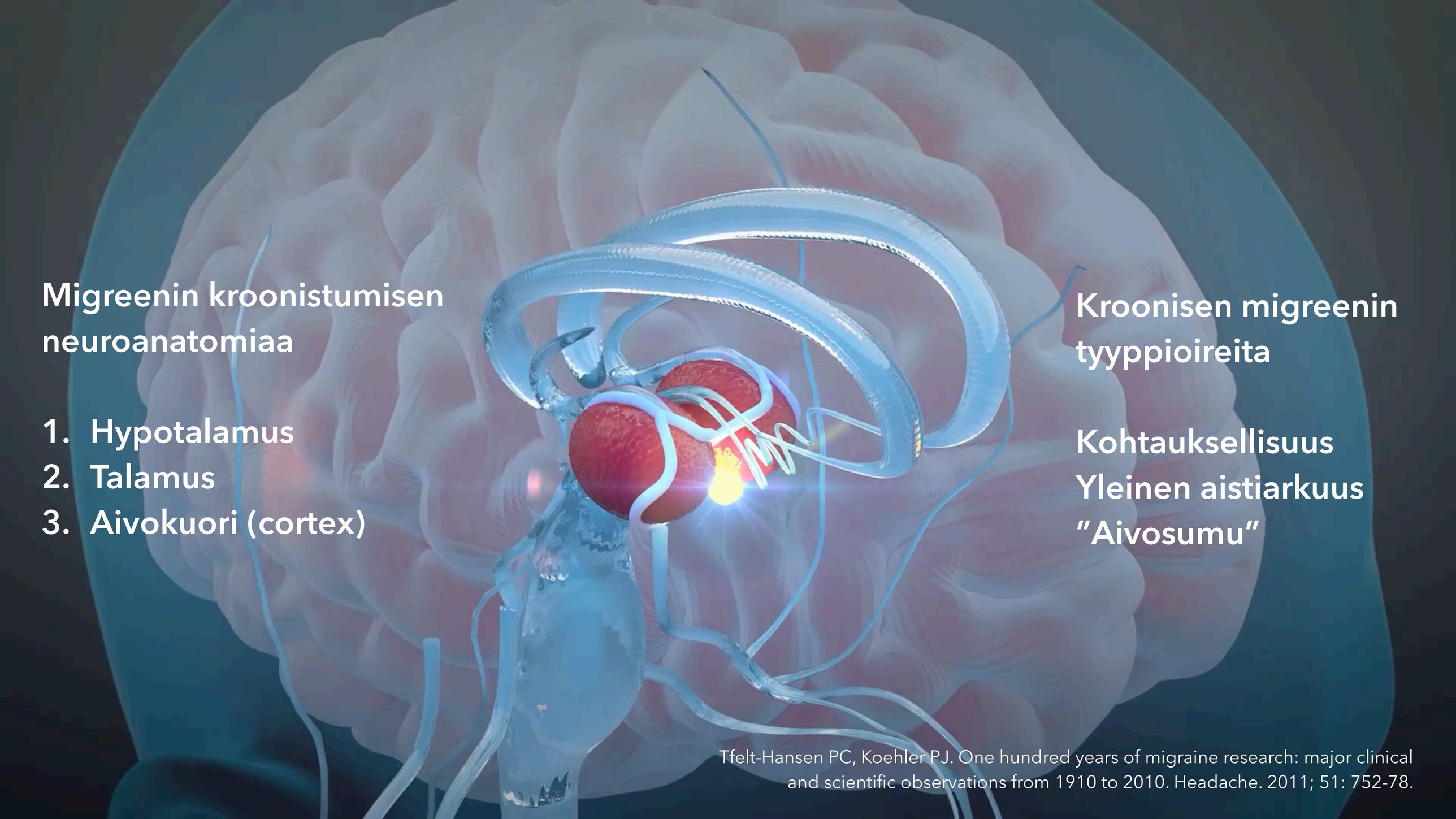
Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. Lancet Neurol. 2019;18(8):795-804.



De Felice M, Porreca F. Opiate-induced persistent pronociceptive trigeminal neural adaptations: potential relevance to opiate-induced medication overuse headache. Cephalalgia. 2009;29(12):1277-84;
Thalakoti S, Patil VV, Damodaram S, Vause CV, Langford LE, Freeman SE, et al. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology. Headache. 2007;47(7):1008-23



De Felice M, Porreca F. Opiate-induced persistent pronociceptive trigeminal neural adaptations: potential relevance to opiate-induced medication overuse headache. Cephalalgia. 2009;29(12):1277-84;
Thalakoti S, Patil VV, Damodaram S, Vause CV, Langford LE, Freeman SE, et al. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology. Headache. 2007;47(7):1008-23



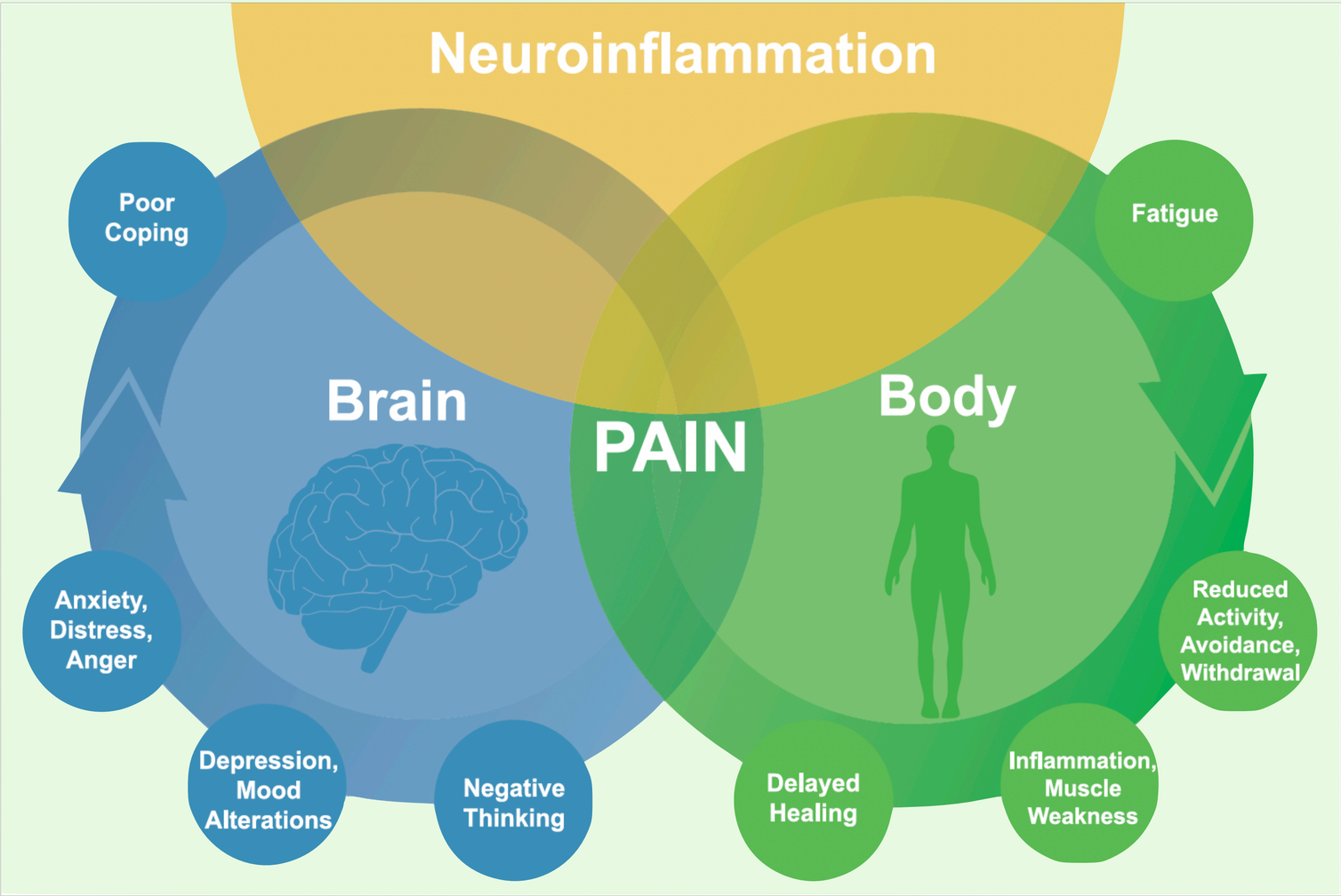
Migreenin kroonistumisen neuroanatomiaa

1. Hypotalamus
2. Talamus
3. Aivokuori (cortex)

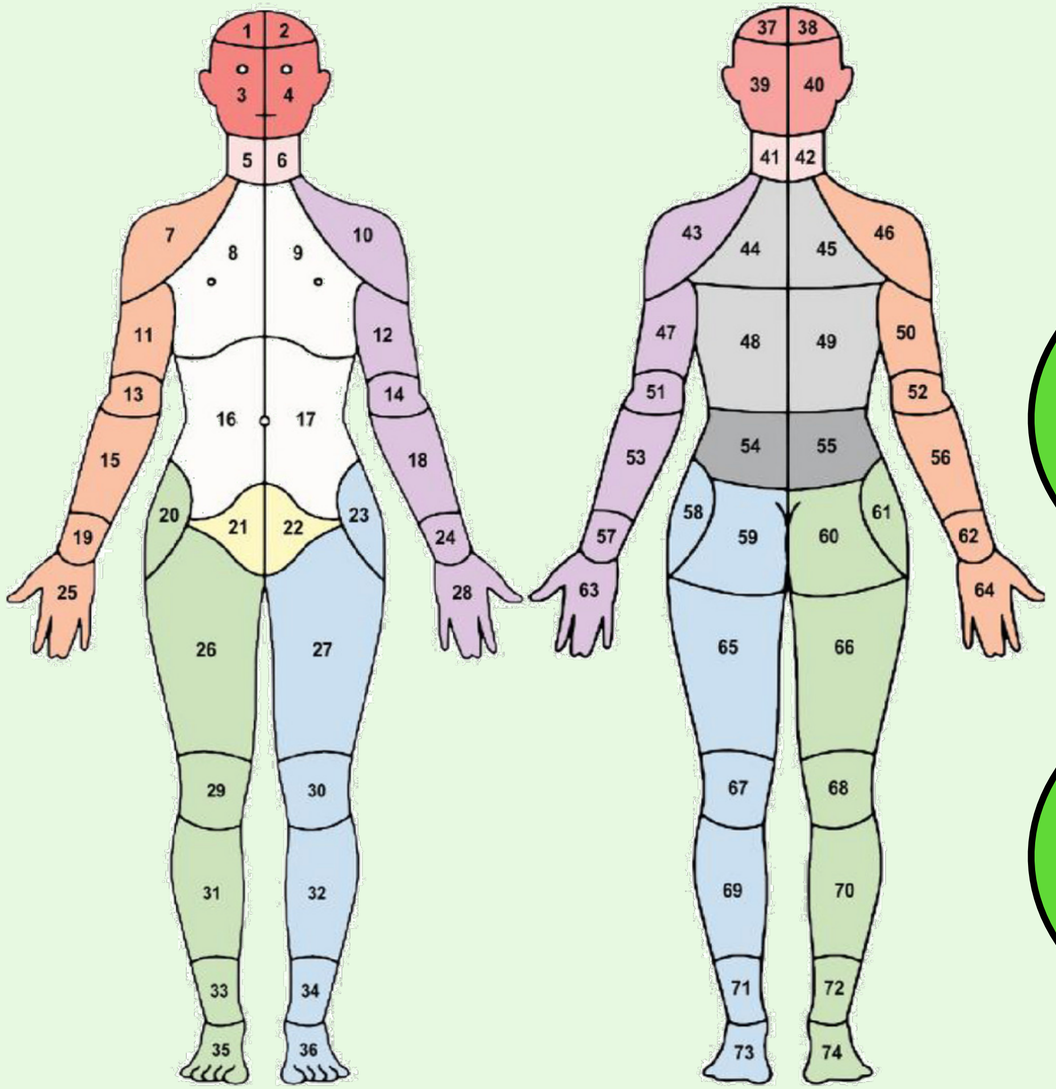
Kroonisen migreenin tyyppioireita

Kohtauksellisuus
Yleinen aistiarkuus
"Aivosumu"

Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. Headache. 2011; 51: 752-78.



Sawicki CM, Humeidan ML, Sheridan JF. Neuroimmune Interactions in Pain and Stress: An Interdisciplinary Approach. Neuroscientist. 2021;27(2):113-28.



Migreeni
Tensiopäänsärky

Krooninen alaselkäkipu

Fibromyalgia

Sentraalinen sensitaatio - oireyhtymiä

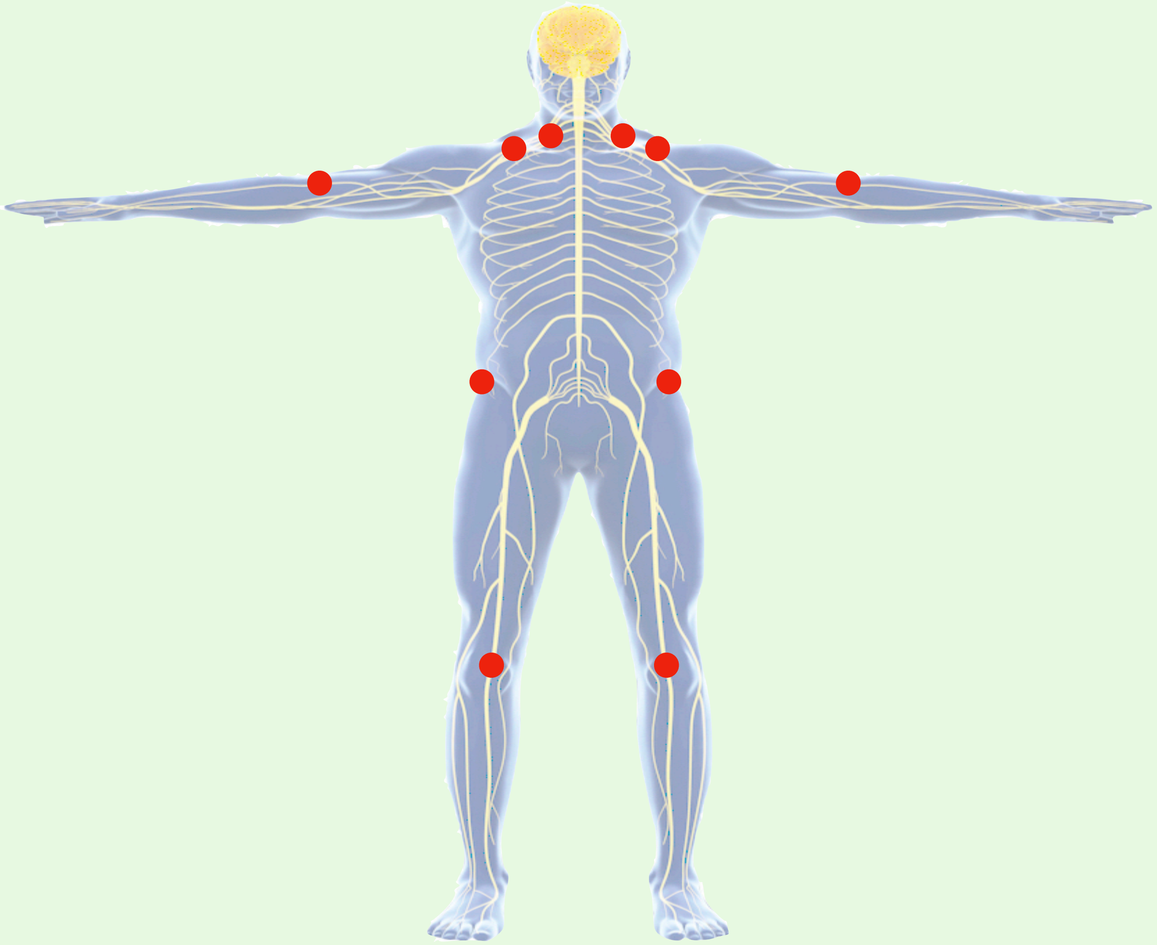
Ärtynyt paksusuoli

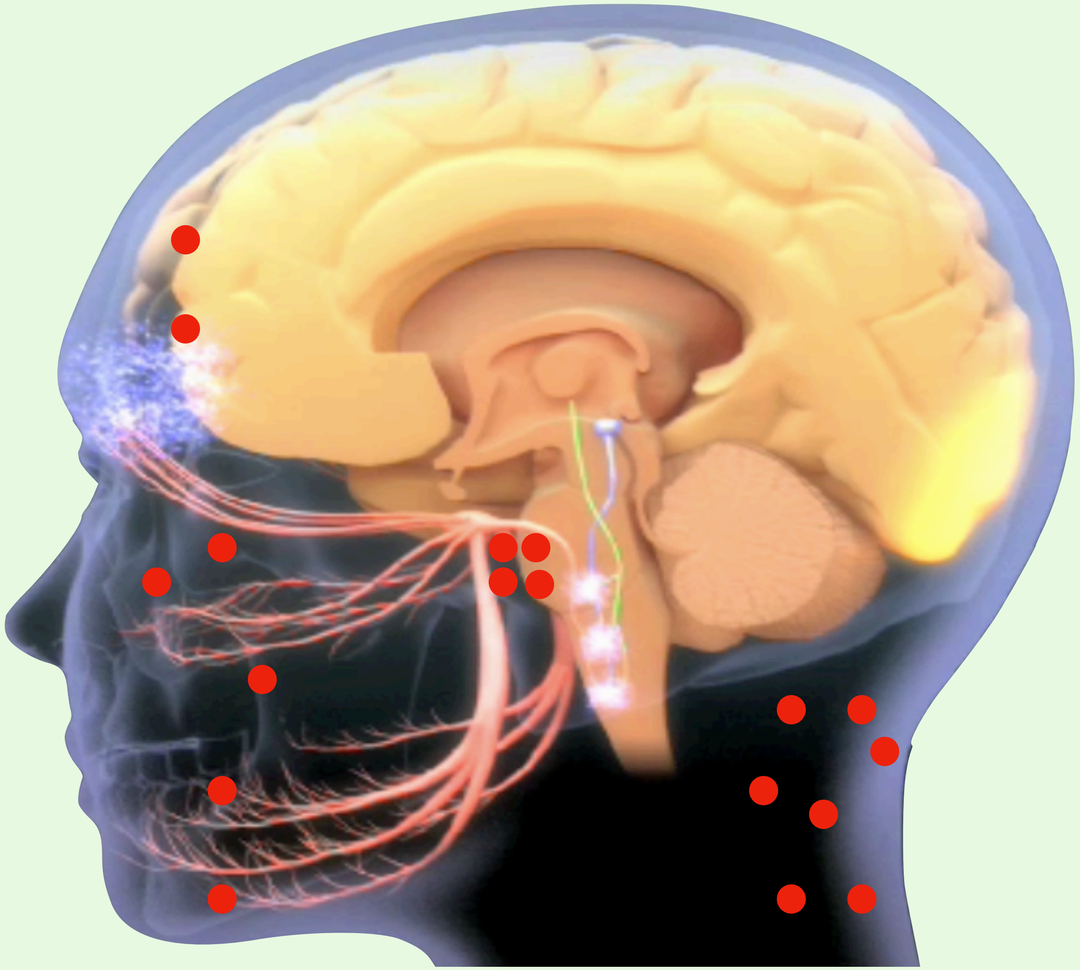
Ärtynyt paksusuoli tai virtsarakko

Vulvodynia

Barad MJ, Sturgeon JA, Hong J, Aggarwal AK, Mackey SC. Characterization of chronic overlapping pain conditions in patients with chronic migraine: A CHOIR study. Headache. 2021;61(6):872-81.

Krooninen migreeni ja fibromylagia



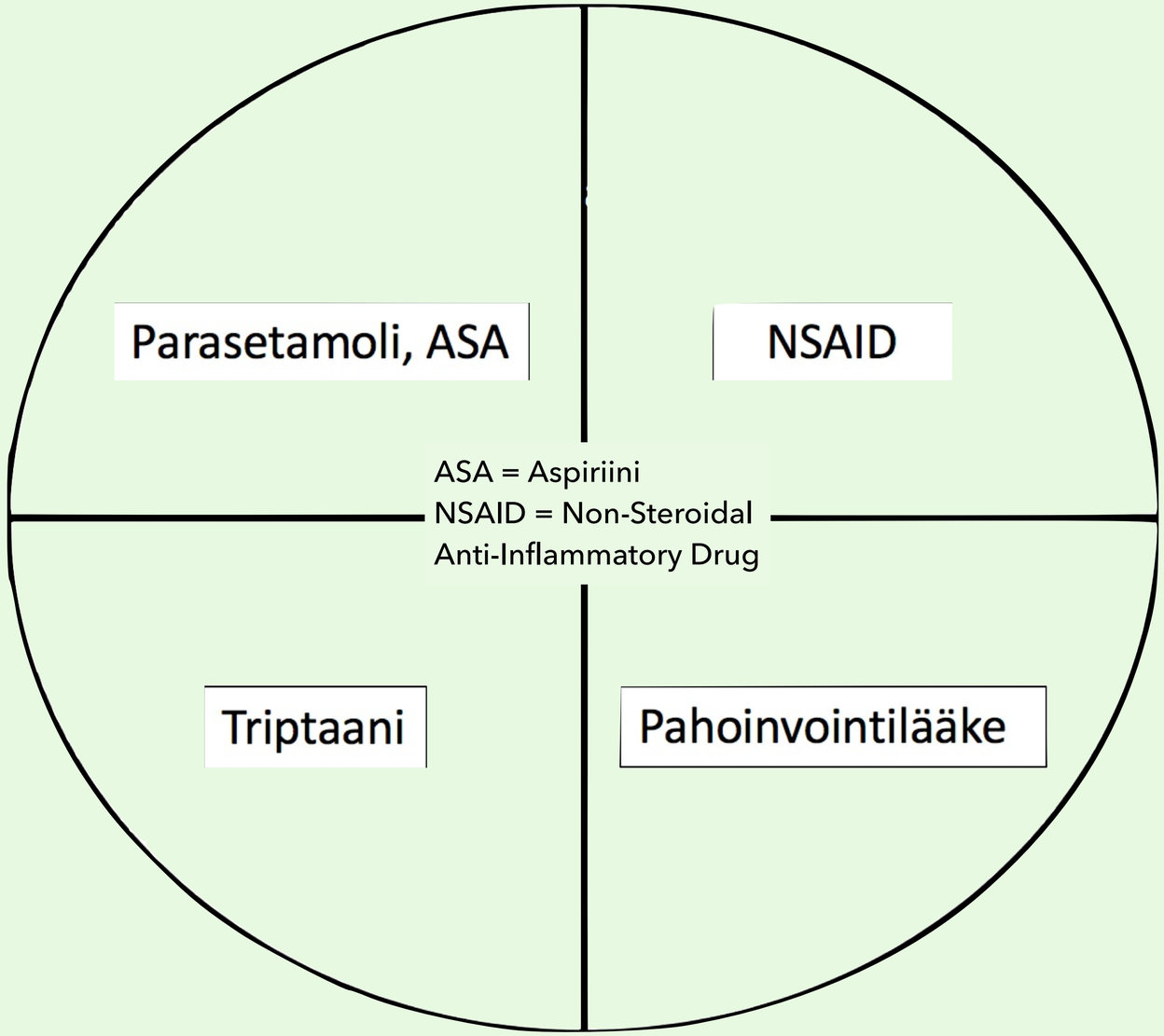


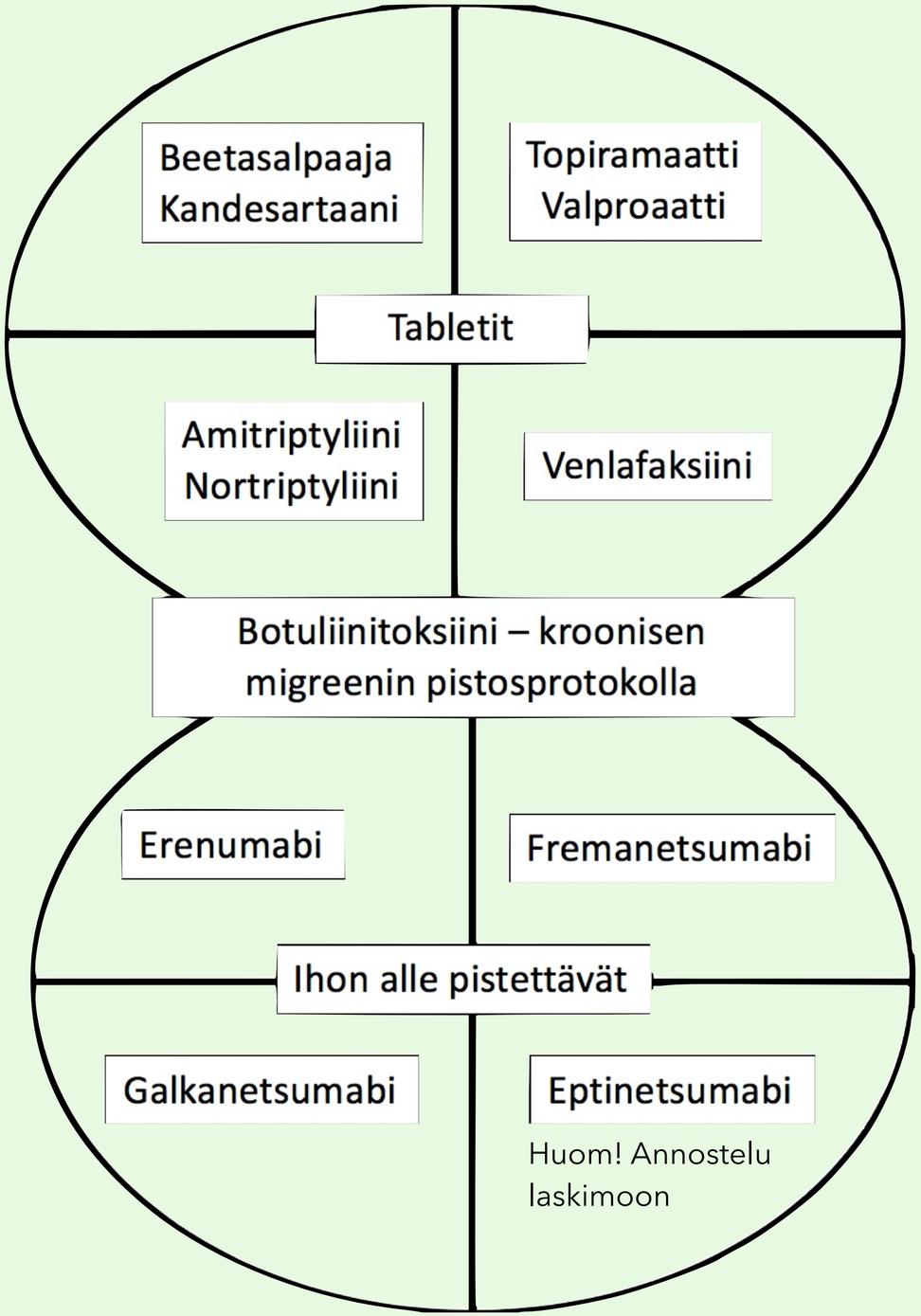
Yhteensä 16 kipupistettä

Kroonisen migreenin hoito

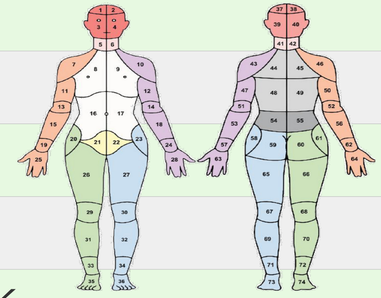
≈ sentraalisen sensitaation hoito

Migreenin akuutti- ja estohoidon Käypä hoito -suositus päivitetään 2022 - 3





Fibromyalgia	Selitys
Mikä se on?	Kipuratojen herkistymisestä johtuva toiminnallinen kipuoireyhtymä = sentraalinen sensitaatio-oireyhtymä
Esiintyvyys	2 – 8 %:lla väestöstä
	Noin puolet sairastumisriskistä selittyy geeneillä
Diagnostiikka	Yleis- ja nivelstatus. Y
	Laboratoriokokeet: PVK, La, CRP, TSH, Ca-ion, ALAT, KREA, D-25, PLV, GLUK
Liitännäissairaudet	Nivelrikko ja degeneratiiviset selkäongelmat, masennus, migreeni tai krooninen päänsärky, ahdistushäiriöt sekä tulehdukselliset reuma- ja sidekudossairaudet
	Liitännäisoireita mm. päänsärky, kipuniska, kuukautiskivut, kivuliaiset purentaongelmat, suoliston toiminnalliset ongelmat, ärtynyt virtsarakko, krooniset selkäkivut, levottomat jalat
Hoito	Lääkkeetön hoito on tärkein osa hoitoa - potilaan informointi, ja koulutus, liikunnan lisääminen (aerobinen kevyt liikunta)
	Harkinnan mukaan kognitiivinen käyttäytymisterapia
	Amitriptyliini tai nortriptyliini 10 - 50 mg
	Vaihtoehtoisesti Duloksetiini, Milnasipraani tai Venlafaksiini
	Harkinnan mukaan Pregagaliini tai Gabapentiini



Markku Mali Suomen Lääkärilehti 13.5.2016 19/2016 vsk 71 s. 1371 - 1374

Lapsuus, nuoruus, krooninen migreeni

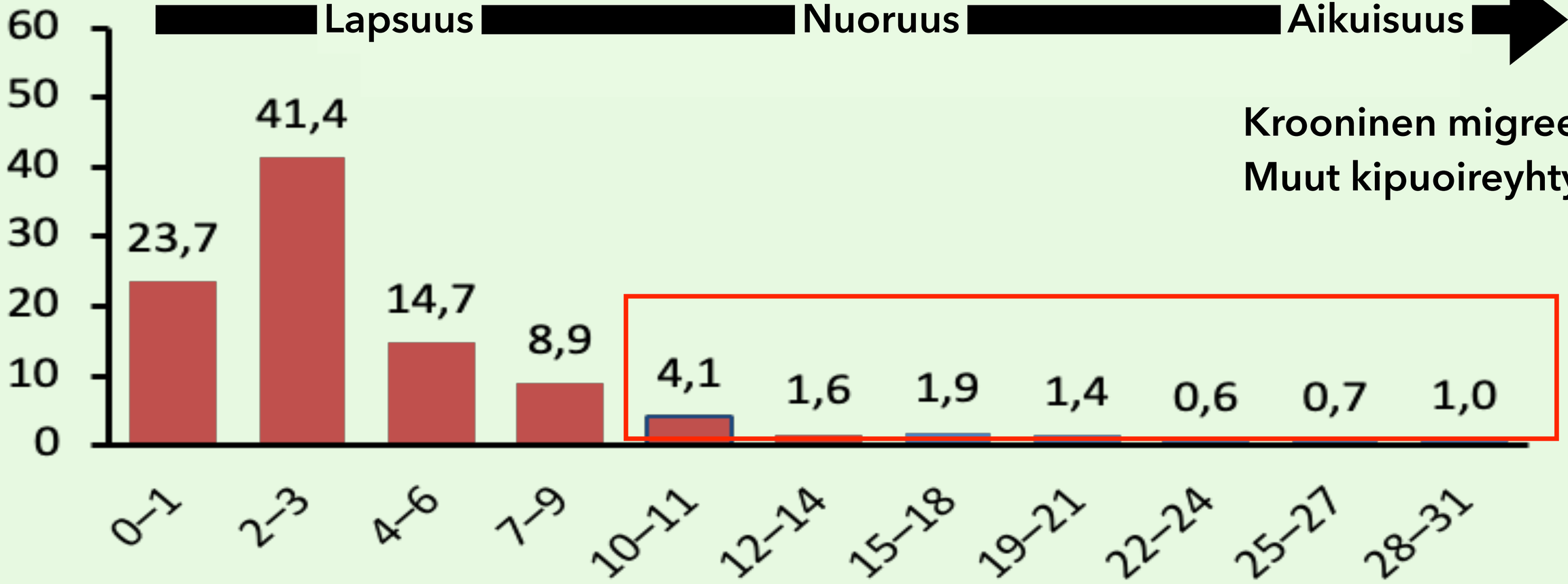
Perimä

"Nature and nurture" -
poikkeavat stressitekijät

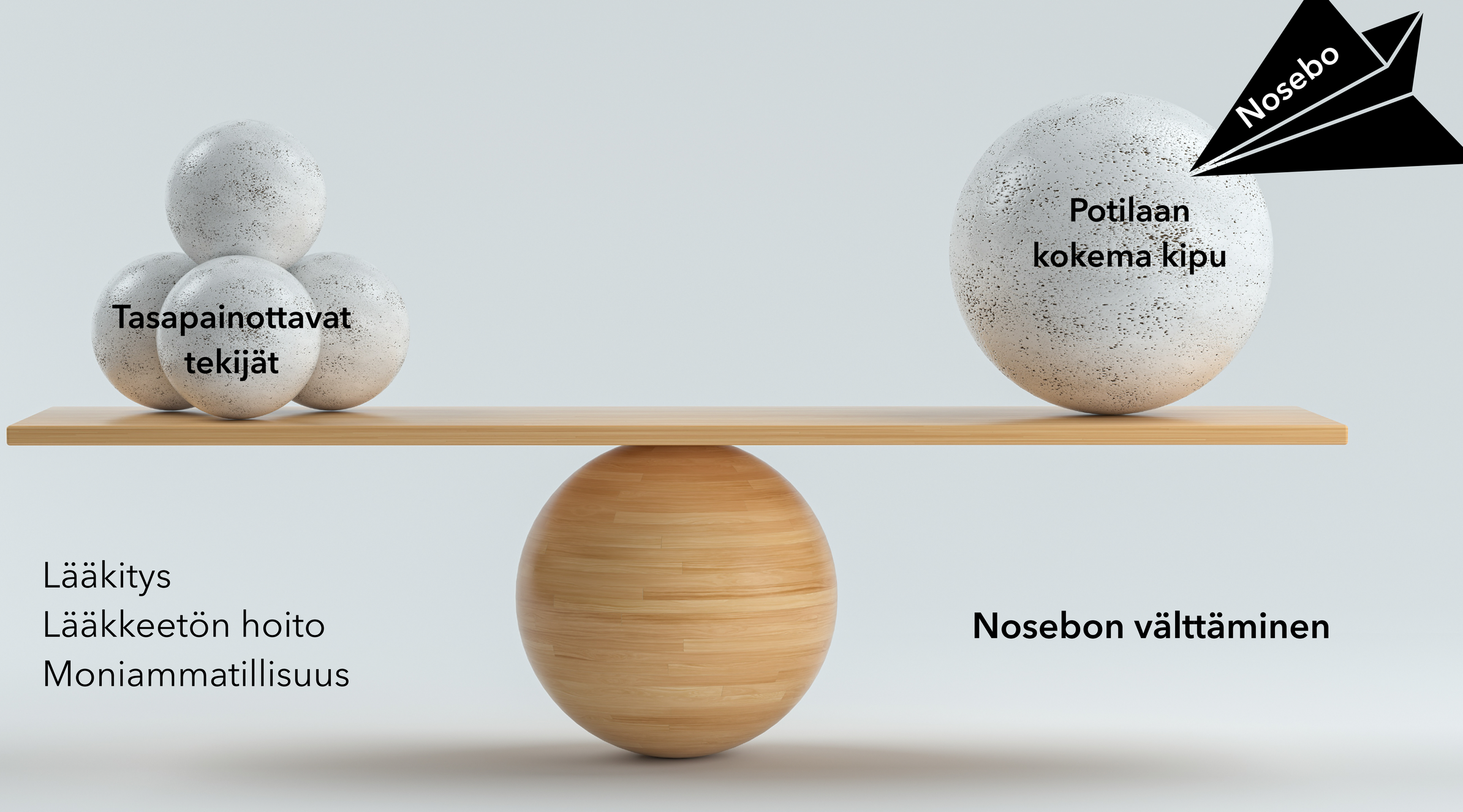
Tapa reagoida stressiin
Autonomisen hermoston kehitys

Lapsuus **Nuoruus** **Aikuisuus**

Krooninen migreeni
Muut kipuoireyhtymät



. Blumenfeld AM et al. Cephalalgia 2011, 1. Tietjen GE, Peterlin BL. Headache. 2011.


Nosebo
Tasapainottavat tekijät
Potilaan kokema kipu
Lääkitys
Lääkkeetön hoito
Moniammatillisuus
Nosebon välttäminen

Kroonisen migreenin hoito ≈ sentraalisen sensitaation hoitoa

Yogi Berra - "future is not what it used to be"

mAbit = monoklonaaliset anti-CGRP-vasta-aineet
Gepantit = CGRP-antagonistit