



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ/ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΛΕΝΗ Μ. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΒΕΛΟΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΠΟΝΟΥ"

Ράρρας Χριστόφορος

Ειδικευόμενος Αναισθησιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπουσα: Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Μπαρέκα Μεταξία, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Νταλούκα Μαρία, Αναισθησιολόγος, Επιμελήτρια Β', Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας/ Διδάσκουσα, Τμήμα Ιατρικής. Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Χαραλαμπίδου Αλεξάνδρα, Αναισθησιολόγος, Διευθύντρια, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Acupuncture and Headache: A pain clinic experience

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η συγκεκριμένη εργασία σηματοδοτεί το τέλος των σπουδών μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Αλγολογίας και Παρηγορικής Φροντίδας». Αποτελεί τον καρπό της ενεργού συμμετοχής μου στο Ιατρείο Πόνου και της συναναστροφής μου με τους ασθενείς εκεί. Η εκπόνησή της έχει αναμφίβολα εμβαθύνει τη γνώση και την ενσυναίσθησή μου και αναβαθμίσει τις ικανότητές μου στην προσφορά μου προς τους ασθενείς αυτούς. Δε θα μπορούσε όμως να συμβεί δίχως την αρωγή των καθηγητών και των συναδέλφων μου που με στήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια της πορείας μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών.

Συγκεκριμένα, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως την καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κα. Ελένη Αρναούτογλου που επέτρεψε τη συμμετοχή μου στο μεταπτυχιακό, ενώ, με την εμπειρία και την επιστημονική της καθοδήγηση, βοήθησε στην τελειοποίηση και περάτωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Αδιαμφισβήτητη είναι και η συμβολή των διευθυντριών κας. Χαραλαμπίδου και κας. Πετσίτη, πρωτεργατριών του ιατρείου πόνου, τόσο για την έμπρακτη υποστήριξη τους κατά την οργάνωση και συγγραφή της εργασίας μου, όσο και για την εκπαίδευση που μου έχουν προσφέρει όλα αυτά τα χρόνια συνεργασίας.

Καταληκτικά, ευχαριστώ θερμά την οικογένεια και τους φίλους που μου συμπαράσταθηκαν και με στήριξαν στην απαιτητική αυτή περίοδο.

Περίληψη

Εισαγωγή/Σκοπός: Η κεφαλαλγία είναι ένα συχνό σύμπτωμα για το οποίο προσέρχονται οι ασθενείς στο ιατρείο πόνου. Η πρώτη γραμμή για τη διαχείριση των ασθενών αυτών είναι φαρμακευτική αγωγή, η οποία βέβαια φέρει ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ ενέχει ο κίνδυνος εμφάνισης κεφαλαλγίας από κατάχρηση αναλγητικών. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της επίδρασης του βελονισμού στην κεφαλαλγία των ασθενών που προσήλθαν σε ιατρείο πόνου ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου.

Μεθοδολογία: Έγινε μία αναδρομική μελέτη όπου συμμετείχαν 42 ασθενείς με πρωτοπαθή κεφαλαλγία που προσήλθαν στο ιατρείο πόνου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, κατά το διάστημα από το 2019 ως το 2023 και αντιμετωπίστηκαν με συνεδρίες βελονισμού για τουλάχιστον ένα μήνα. Έγινε καταγραφή της ηλικίας, της αιτίας προσέλευσης, του NRS και της συχνότητας των κεφαλαλγιών, των συνοδών συμπτωμάτων κατά την είσοδο, κατά την 4^η συνεδρία βελονισμού και κατά τη λήξη των συνεδριών και τα φάρμακα που ήδη ελάμβαναν. Όσον αφορά τη διαδικασία του βελονισμού, έγινε καταγραφή του πρωτοκόλλου βελονισμού, του αριθμού βελόνων, του χρόνου διατήρησης τους, του αριθμού και της συχνότητας των συνεδριών βελονισμού.

Αποτελέσματα: Το παρόν δείγμα αποτελείται από κατά μεγάλη πλειοψηφία γυναίκες (n=37, 88,1%), ηλικίας κατά μέσο όρο 49 ετών (95%, ± 2.874). Τα αίτια της κεφαλαλγίας ήταν η ημικρανία (n=35, 83,3%). Συμπτώματα που συνόδευαν την κεφαλαλγία ήταν η ναυτία, ο έμετος, η φωτοφοβία, η φωνοφοβία, ενώ 3 ασθενείς με ημικρανία παρουσίαζαν αύρα με οπτικά συμπτώματα. Με τη βοήθεια του βελονισμού, παρατηρήθηκε αρχική μείωση του NRS με το πέρας του πρώτου μήνα συνεδριών και μεγαλύτερη, στατιστικά σημαντική μείωση του NRS με το τέλος των συνεδριών βελονισμού ($p < 0,05$). Αν και δε φάνηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση στην συχνότητα των επεισοδίων κεφαλαλγίας μετά τις συνεδρίες του βελονισμού, παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα ήταν ανάλογη του NRS κατά τη λήξη των συνεδριών. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ένα επεισόδιο απώλειας αισθήσεων κατά το βελονισμό.

Συμπεράσματα: Ο βελονισμός είναι ένα αποτελεσματικό και ασφαλές θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών καθώς μειώνει την ένταση της κεφαλαλγίας ακόμη και μετά τον πρώτο μήνα συνεδριών.

Λέξεις-Κλειδιά: κεφαλαλγία, ημικρανία, εναλλακτικές θεραπείες, βελονισμός

Abstract

Introduction/Purpose: Headache is a common symptom for which patients present to the pain clinic. The first line therapy for these patients is the use of medications, which of course have side effects and carry the risk of medication overuse headache. The purpose of this study is to assess the effect of acupuncture on the headache of patients who attended a pain clinic of a tertiary hospital.

Methodology: A retrospective study was conducted involving patients with primary headache who attended the pain clinic of the Larissa University General Hospital between 2019 and 2023 and were treated with acupuncture sessions for at least one month. The patients' age, reason for attendance, the NRS and frequency of the headaches and accompanying symptoms at entry were recorded, as well as the NRS at the 4th acupuncture session and at the end of the sessions and medications they were already using. Regarding the acupuncture procedure, the number of needles, acupuncture protocol, the time the needles were kept, the number of sessions and the frequency of acupuncture were recorded.

Results: Most of the patients were women (n=37, 88.1%), with an average age of 49 years (95%, $\pm 2,874$). The causes of headache were migraine (n=35, 83.3%) and tension type headache (n=7, 16,6%). Symptoms accompanying the headache were nausea, vomiting, light and sound sensitivity, while 3 patients with migraine presented aura with visual symptoms. With the help of acupuncture, an initial decrease in NRS was observed at the end of the first month of acupuncture sessions and a greater, statistically significant decrease in NRS at the end of the sessions. Even though there was no statistically significant reduction of headache frequency, it was observed that this frequency was directly proportionate to the patients' NRS at the end of the sessions. Finally, an episode of unconsciousness during acupuncture is worth noting.

Conclusions: Acupuncture is an effective and safe treatment for primary headaches as it reduces headache intensity even after the first month of sessions.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	1
1. Α. Ιστορική Αναδρομή	1
1. Β. Αιτιολογία της Κεφαλαλγίας	3
Κεφάλαιο 2: Είδη Πρωτοπαθούς Κεφαλαλγίας.....	4
2. Α. Ημικρανία	4
2. Β. Κεφαλαλγία Τύπου Τάσεως.....	13
2. Γ. Αθροιστική Κεφαλαλγία και άλλες τριδυμικές κεφαλαλγίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος.....	16
Κεφάλαιο 3: Είδη Δευτεροπαθούς Κεφαλαλγίας.....	23
Κεφάλαιο 4: Βελονισμός: Ιστορία και Μηχανισμοί Δράσης	27

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 5 Μεθοδολογία	30
5. Α. Στόχος μελέτης	30
5. Β. Κριτήρια ένταξης ασθενών	30
5. Γ. Σχεδιασμός	31
5. Δ. Στατιστική Ανάλυση	31
Κεφάλαιο 6 Αποτελέσματα	32
Κεφάλαιο 7 Συζήτηση.....	33
Κεφάλαιο 8 Συμπεράσματα	42
Βιβλιογραφία	43

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.Α. Ιστορική Αναδρομή

Η κεφαλαλγία είναι ένα σύμπτωμα που συνοδεύει τον άνθρωπο από την αρχαιότητα. Στο παρελθόν θεωρούσαν τους πονοκεφάλους αποτέλεσμα της επιρροής κακών πνευμάτων. Προσπάθειες αντιμετώπισης της κεφαλαλγίας έχουν καταγραφεί ακόμα και από το 7000 π.Χ. (1). Όπως φαίνεται από τα κρανία της Νεολιθικής Περιόδου, για την απαλλαγή από τα κακά πνεύματα χρησιμοποιούσαν τον τρυπανισμό, τόσο στην Ευρώπη όσο και στο Δυτικό Ημισφαίριο. Οι Αρχαίοι Αιγύπτιοι περιγράφουν σε περγαμηνές τελετουργικά για την ύφεση της κεφαλαλγίας (2). Ο Αριστοτέλης θεωρούσε ότι τα υπεύθυνα πνεύματα εδρεύουν στο στομάχι και προκαλούν κεφαλαλγία επιδρώντας στον εγκέφαλο (3). Το 400 π.Χ. ο Ιπποκράτης περιέγραψε τα συχνότερα συμπτώματα της ημικρανίας, συμπεριλαμβανομένων των συνοδών διαταραχών όρασης, περιγράφοντας ένα λαμπρό φως στο δεξί μάτι το οποίο ακολουθείται από ένα σοβαρό πόνο της κεφαλής (4). Εν συνεχεία, οι Ρωμαίοι θεωρούσαν ότι ο πονοκέφαλος ήταν η θεϊκή ποινή για τα παραπτώματά τους (1).

Παρά τη διακήρυξη του Γαληνού το 200 μ.Χ. ότι η κεφαλαλγία οφείλεται στην άνοδο «ατμών» από το στομάχι προς την κεφαλή είτε υπερβολικής ποσότητας είτε ακραίας θερμοκρασίας, οι παγιωμένες πεποιθήσεις διατήρησαν την ισχύ τους στο Μεσαίωνα. Ως τον 17^ο αιώνα συχνά ο πονοκέφαλος αποδίδονταν στις επιρροές των μαγισσών, ενώ οι θεραπείες περιορίζονταν σε προσευχές, ξόρκια, βότανα και εντόσθια ή εκκρίματα ζώων (1,4). Με την έλευση του 20^{ου} αιώνα εισήχθη η χρήση της ασπιρίνης και της εργοταμίνης οπότε οι εναλλακτικές αυτές θεραπείες εξαλείφτηκαν.

Στη σύγχρονη ιατρική πια, η κεφαλαλγία είναι ένα σύμπτωμα που ορίζεται ως ο πόνος ή η δυσφορία που εντοπίζεται σε οποιοδήποτε ευαίσθητο σημείο της κεφαλής συμπεριλαμβανομένου των εξωκράνιων δομών όπως το δέρμα, οι μύες και τα αγγεία της κεφαλής και του αυχένα, το βλεννογόνο των κόλπων και του στόματος, των οδόντων αλλά και των ενδοκράνιων δομών όπως τις μεγάλες ενδοκράνιες αγγειακές δομές (κύκλος του Willis, φλεβώδεις κόλποι), μέρη των μηνίγγων και των κρανιακών νεύρων (6). Η κεφαλαλγία αφορά

ποικιλία συνδρόμων που έχουν ταξινομηθεί βάσει της αιτιολογίας της για την αποτελεσματικότερη διάγνωση και αντιμετώπιση τους.

Στην παρούσα μελέτη θα αναζητήσουμε αν μια μη φαρμακευτική μέθοδος, ο βελονισμός, βοηθά στην αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με κεφαλαλγία. Ο βελονισμός χρησιμοποιείται στην παραδοσιακή κινέζικη ιατρική για πάνω από τρεις χιλιετίες και έχει εγκριθεί ως εναλλακτική θεραπεία για την κεφαλαλγία από το 1998 από τα National Institutes of Health. Κατά την παραδοσιακή αυτή μέθοδο, λεπτές βελόνες εισάγονται σε συγκεκριμένα σημεία στην πορεία των μεσημβρινών ενέργειας, τα acupoints (7). Παρά το μεγάλο ενδιαφέρον για το βελονισμό την τελευταία δεκαετία, η φυσιολογία πίσω από την αποτελεσματικότητα του δεν έχει μελετηθεί ακόμη σε βάθος. Πολλές μελέτες έχουν ξεκινήσει να αποκρυπτογραφούν τους μηχανισμούς δράσης του βελονισμού με πιο πιθανή την έκλυση ενδογενών οπιοειδών, σεροτονίνης, νευροτροφινών και ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Παρά ταύτα, περισσότερες μελέτες απαιτούνται για την αποκάλυψη των μηχανισμών αυτών.

1.B. Αιτιολογία της Κεφαλαλγίας

Η κεφαλαλγία μπορεί να εμφανιστεί ως μια πρωτοπαθής διαταραχή, δηλαδή ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται αμιγώς από την κεφαλαλγία και από συμπτώματα που συνδέονται άρρηκτα με αυτή, ή να προκύπτει ως σύμπτωμα μιας άλλης υποκείμενης νόσου. Η International Headache Society προτείνει μια ταξινόμηση των διαταραχών αυτών βάσει της αιτιολογίας της κεφαλαλγίας.

Πρωτοπαθείς Κεφαλαλγίες

1. Ημικρανία
2. Κεφαλαλγία Τύπου Τάσεως
3. Αθροιστική κεφαλαλγία και άλλες τριδυμικές κεφαλαλγίες του αυτόνομου
4. Άλλες πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες

Δευτεροπαθείς Κεφαλαλγίες

5. Κεφαλαλγία λόγω κάκωσης της κεφαλής ή/και του αυχένα
6. Κεφαλαλγία λόγω κρανιακής ή αυχενικής αγγειακής διαταραχής
7. Κεφαλαλγία λόγω μη αγγειακής ενδοκράνιας διαταραχής
8. Κεφαλαλγία λόγω μίας ουσίας ή στην απόσυρση αυτής
9. Κεφαλαλγία λόγω λοίμωξης
10. Κεφαλαλγία λόγω διαταραχής της ομοιόστασης
11. Κεφαλαλγία ή προσωπαλγία λόγω διαταραχής του κρανίου, του αυχένα, των οφθαλμών, των ώτων, της ρινός, των παραρρινίων κόλπων, των οδόντων ή άλλων δομών του κρανίου ή του προσώπου
12. Κεφαλαλγία λόγω ψυχικής πάθησης

Νευραλγίες κρανιακών νεύρων, κεντρικές και πρωτοπαθείς προσωπαλγίες και άλλες κεφαλαλγίες επίσης ανήκουν στην κατάταξη των κεφαλαλγιών (8).

Κεφάλαιο 2: Είδη Πρωτοπαθούς Κεφαλαλγίας

2. Α. Ημικρανία

Η ημικρανία είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από επεισόδια κεφαλαλγίας, συχνά ετερόπλευρης, επαναλαμβανόμενης και ενίοτε συνοδευόμενης από αύρα δηλαδή από οπτικά ή αισθητικά συμπτώματα που συνήθως προηγούνται της κεφαλαλγίας.

Επιδημιολογία: Η ημικρανία είναι μια εξαιρετικά συχνή νόσος, αναφορικά, εκτίθεται παγκόσμιος επιπολασμός 12% (9). Η νόσος φαίνεται να πλήττει συχνότερα τα αγόρια ως την ηλικία των 12, μετά την εφηβεία όμως, η τάση αυτή αναστρέφεται και η ημικρανία είναι συχνότερη στις γυναίκες, συνήθως ηλικίας από 35 ως 45 ετών (αναλογία 3:1). Πρωτοεμφανισθείσα ημικρανία μετά τα 50 έτη είναι σπάνια. Η σοβαρότητα και η συχνότητα των επεισοδίων κεφαλαλγίας μειώνεται συνήθως με την πάροδο του χρόνου. Το 30% των ανδρών και το 40% των γυναικών είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων 15 χρόνια μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (10).

Παθοφυσιολογία: Ο υποκείμενος μηχανισμός της ημικρανίας δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί ακόμη αλλά με την πρόοδο της σύγχρονης ιατρικής προκύπτουν νέες θεωρίες. Η νευραγγειακή θεωρία υποστηρίζει ότι το trigeminovascular system των ασθενών με ημικρανία (και κατ' επέκταση της θροιστικής κεφαλαλγίας, της άλλης νευραγγειακής πάθησης του τριδύμου) βρίσκεται σε μια συνεχή υπερευαισθησία σε αλγογόνα ερεθίσματα που τελικά οδηγεί στην κεφαλαλγία. Σε αντίθεση λοιπόν με τις θεωρίες του παρελθόντος, εικάζει ότι ο ερεθισμός του τριδύμου νεύρου οδηγεί σε έκλυση αγγειοδραστικών νευροπεπτιδίων, διαστολή των αγγείων της σκληράς και της λεπτής μήνιγγας το οποίο ξεκινά έναν καταρράκτη συμβάντων που καταλήγουν σε περιαγγειακές αλλαγές και στην ευαισθητοποίηση του trigeminovascular system. Η περιαγγειακή νευρική δραστηριότητα εκλύει πεπτιδία όπως Substance P (SP), η νευροκινίνη A, το Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), το Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) και το NO που οδηγούν σε αγγειοδιαστολή, απώλεια υγρών και πρωτεΐνης εκτός του αγγείου με τελικό απότοκο το οίδημα. Το περιαγγειακό οίδημα και η αγγειοδιαστολή φαίνονται να εμπλέκονται στην πρόκληση της ημικρανίας δια του τριδύμου (11). Παρά ταύτα, η επίδραση των πεπτιδίων αυτών δεν είναι ικανή να προκαλέσει ημικρανία κατά μόνας, καθώς λήψη ανταγωνιστών τους δεν θα προκαλέσουν ύφεση του άλγους (12).

Η θεωρία της cortical spreading depression (CSD) προσπαθεί να εξηγήσει το μηχανισμό της ημικρανίας με αύρα. Η CSD είναι ένα κύμα νευρικής εκπόλωσης που ξεκινά από μία περιοχή φαιάς ουσίας, επεκτείνεται στις γύρω δομές του φλοιού και οδηγεί σε μείωση της αυτόματης φλοιϊκής δραστηριότητας η οποία επανέρχεται σε 5-15 λεπτά. Το κύμα αυτό συνοδεύεται από τοπικές αλλαγές ιόντων, που οδηγούν σε οίδημα νευρώνων, και έκλυση νευροδιαβιβαστών που εξαπλώνουν το κύμα και προκαλούν αγγειοδιαστολή και υπεραιμία. Τα συμπτώματα της αύρας προκύπτουν από το φλοιό που αρχικά δυσλειτουργεί, και ύστερα επιστρέφει στο φυσιολογικό, ενώ ακολουθούν συμπτώματα κεφαλαλγίας, που προκύπτουν από ενεργοποίηση των ινών του τριδύμου από το κύμα και μάλιστα μπορεί να οδηγήσει σε νευρογενή φλεγμονή ενώνοντας τις δύο θεωρίες (13).

Το CGRP είναι ένα δημοφιλές αντικείμενο μελέτης στην παθοφυσιολογία των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών. Είναι ένα νευροπεπτίδιο που εκφράζεται στο ΚΝΣ και ΠΝΣ και είναι ένας εξαιρετικά ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας (14). Οι Calcitonin receptor-Like Receptor (CLR) κατανέμονται περιφερικά, στους λείους μύες των αγγείων των μηνίγγων όπως και στους προ- και μετασυναπτικούς νευρώνες του τριδύμου. Στην ημικρανία, ενοχοποιείται ότι οδηγεί σε περιφερική και κεντρική ευαισθητοποίηση, αυξάνοντας την απόκριση στα επώδυνα ερεθίσματα στο φως και τον ήχο, μάλλον με τη διευκόλυνση της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης παρά μέσω αγγειοδιαστολής (12, 13). Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα CGRP αυξάνονται στην κυκλοφορία τόσο κατά την ενεργοποίηση του τριδύμου όσο και κατά τη διάρκεια των επεισοδίων ημικρανίας και αθροιστικής κεφαλαλγίας (15) και μάλιστα επανέρχονται στα φυσιολογικά μετά τη χορήγηση σουματριπτάνης (16). Παράλληλα, ενδοφλέβια έγχυση CGRP οδηγεί σε επεισόδια μέτριας ως σοβαρής κεφαλαλγίας που συχνά πληρούσαν τα κριτήρια της ημικρανίας. Τα επεισόδια αυτά καταγράφηκαν μόνο σε άτομα με ιστορικό ημικρανίας υποδεικνύοντας πιθανή ευαισθητοποίηση (17). Τέλος, άλλος ένας συνδετικός κρίκος μεταξύ της ημικρανίας και του CGRP είναι η βελτίωση τόσο του άλγους αλλά και των συνοδών συμπτωμάτων της ημικρανίας με τη χορήγηση ανταγωνιστών CLR και η αποτελεσματικότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του πεπτιδίου ή του υποδοχέα του ως προφυλακτική αγωγή. Η εντόπιση της δράσης των φαρμάκων αυτών είναι ακόμη υπό διερεύνηση, με μεγαλύτερο ερωτηματικό την εντόπιση της δράσης των αντισωμάτων, καθώς, υπό φυσιολογικές συνθήκες, δεν περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (11).

Επιπλέον, ένα σημαντικό νευροπεπτίδιο για την κεφαλαλγία φαίνεται να είναι η σεροτονίνη. Υποδοχείς σεροτονίνης (5-HT_{1B/D}) εντοπίζονται σε όλο το μήκος του τριδύμου, από τον πυρήνα ως την περιφέρεια, στους λείους μύες των μηνιγγικών αγγείων, αλλά και στην πορεία του συστήματος ρύθμισης του πόνου. Ακριβώς σε αυτούς τους υποδοχείς δρουν οι τριπτάνες ως αγωνιστές, αυξάνοντας τη δράση του ρυθμιστικού συστήματος του πόνου, δια της μείωσης της έκλυσης των νευροδιαβιβαστών του πόνου (18). Τέλος, το ντοπαμινεργικό σύστημα συσχετίζεται με κάποια από τα συμπτώματα της ημικρανίας, όπως η ναυτία, ο έμετος και η ευερεθιστότητα, ενώ οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης φέρουν αποτελέσματα στην εξάλειψη του άλγους της ημικρανίας (19).

Αιτιολογία: Η ημικρανία έχει αδιαμφισβήτητη γενετική συσχέτιση, ακολουθώντας ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο κληρονομικότητας, με εξαίρεση ορισμένα σπάνια αυτοσωμικά επικρατή σύνδρομα. Οι συγγενείς ατόμου με ημικρανία φέρουν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ημικρανίας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (20).

Διαγνωστικά Κριτήρια Ημικρανίας κατά ICHD-3 (8)

- A. Τουλάχιστον 5 επεισόδια με τα 4 ακόλουθα χαρακτηριστικά (B-D)
- B. Διάρκεια κεφαλαλγίας 4-72 ώρες (δίχως θεραπεία ή με ανεπιτυχή θεραπεία)
- C. Κεφαλαλγία με τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω χαρακτηριστικά:
 - 1. Ετερόπλευρη εντόπιση
 - 2. Σφύζων χαρακτήρας
 - 3. Μέτρια ως σοβαρή ένταση του πόνου
 - 4. Επιδείνωση συμπτωμάτων κατά την καθημερινή δραστηριότητα ή/και αποφυγή αυτής
- D. Κατά τη διάρκεια του επεισοδίου κεφαλαλγίας συμβαίνει τουλάχιστον ένα:
 - 1. Ναυτία ή/και έμετος
 - 2. Φωτοφοβία και φωνοφοβία
- E. Δεν υπάρχει πιο αρμοστή ICHD-3 διάγνωση

Διαγνωστικά Κριτήρια Ημικρανίας με Αύρα κατά ICHD-3 (8)

- A. Τουλάχιστον δύο επεισόδια που να πληρούν τα παρακάτω κριτήρια
- B. Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα πλήρως αναστρέψιμα συμπτώματα αύρας:
 - 1. Οπτικά
 - 2. Αισθητικά
 - 3. Λόγου ή γλώσσας
 - 4. Κινητικά
 - 5. Εγκεφαλικού στελέχους
 - 6. Αμφιβληστροειδούς
- C. Τουλάχιστον τρία από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:
 - 1. Τουλάχιστον ένα σύμπτωμα που επεκτείνεται σταδιακά για τουλάχιστον 5 λεπτά
 - 2. Τουλάχιστον δύο συμπτώματα που συμβαίνουν διαδοχικά
 - 3. Κάθε σύμπτωμα αύρας διαρκεί 5-60 λεπτά
 - 4. Τουλάχιστον ένα σύμπτωμα είναι ετερόπλευρο
 - 5. Τουλάχιστον ένα σύμπτωμα είναι θετικό
 - 6. Ο πονοκέφαλος συνοδεύει την αύρα ή την ακολουθεί εντός 60 λεπτών
- D. Δεν υπάρχει πιο αρμοστή ICHD-3 διάγνωση

Κλινική Εικόνα και Σχόλια

Παράγοντες οι οποίοι συχνά προκαλούν ημικρανία είναι η έκθεση του ατόμου σε στρες, τραύμα κεφαλής, αλλαγές στον ύπνο, διάφορες κατηγορίες φαρμάκων και ορμονικές διαταραχές, όπως η έμμηνος ρύση, η ωορρηξία και η εξωγενής λήψη οιστρογόνων. Εκ των ανωτέρω, η έμμηνος ρύση θεωρείται ο ισχυρότερος παράγοντας πρόκλησης και διατήρησης της ημικρανίας (21). Παράλληλα, η κίνηση και η φυσική άσκηση εντείνουν το άλγος (22). Αντιθέτως, ύφεση της ημικρανίας έρχεται μετά την κατάκλιση σε ένα ήσυχο και σκοτεινό χώρο.

Το άλγος της ημικρανίας είναι τυπικά σφύζον, αλλά πάνω από τους μισούς ασθενείς μπορεί να αναφέρουν και άλλους χαρακτήρες πόνου κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου. Συχνά εντοπίζεται στην μετωπιαία, κροταφική και περιοφθαλμική περιοχή αλλά δεν αποκλείεται η επέκταση σε όλη την κεφαλή ή τον αυχένα. Ο πόνος διαρκεί 4-72 ώρες, με τα 2/3 των γυναικών να αναφέρουν άλγος για τουλάχιστον μία ημέρα. Συνοδά συμπτώματα είναι η ναυτία και ο έμετος,

η ανορεξία και άλλα νευρολογικά συμπτώματα όπως ημιπάρεση, παραισθησίες, αφασία και ζάλη.

Πρόδρομα Συμπτώματα Ημικρανίας: εμφανίζονται ώρες ή μέρες προ της κεφαλαλγίας σε μεγάλη μερίδα ασθενών με ημικρανία, συχνότερα στις γυναίκες. Τέτοια συμπτώματα είναι γνώριμα στον ασθενή και συμπεριλαμβάνουν αυξημένη ευαισθησία στον ήχο, το φως και την όσφρηση, αλλαγές διάθεσης, ανορεξία, λαχτάρα για συγκεκριμένες τροφές, έντονη δίψα, ληθαργικότητα και διάρροια ή δυσκοιλιότητα.

Αύρα Ημικρανίας

Ποικιλία νευρολογικών συμπτωμάτων που μπορεί να προηγούνται ή να συνοδεύουν την ημικρανία, εγκαθίστανται σταδιακά και συνήθως λύνονται σε λιγότερο από 60 λεπτά. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η αύρα μπορεί να είναι το μόνο σύμπτωμα της ημικρανίας (ισοδύναμο ημικρανίας). Παρατηρούνται στο 25% των ασθενών (23). Χαρακτηρίζονται από θετικά ή αρνητικά συμπτώματα που είναι πάντα παροδικά.

Στα αρνητικά **οπτικά φαινόμενα** συμπεριλαμβάνονται τα σκοτώματα, οι οπτικές αλλοιώσεις ως και η πλήρης τύφλωση. Το πιο κλασσικό θετικό οπτικό σύμπτωμα είναι το σπινθηροβόλο (scintillating) σκότωμα, το οποίο είναι και παθογνωμονικό της ημικρανίας με αύρα. Αποτελείται από μία ζώνη απώλειας όρασης που περιβρογχίζεται από μία ιριδίζουσα ζώνη. Ξεκινά έκκεντρα και στη συνέχεια επεκτείνεται και μετακινείται αργά ως τη λύση του. Μπορεί να συνοδεύεται από άλλα θετικά συμπτώματα, όπως οι φωτοψίες ή οι οπτικές ψευδαισθήσεις.

Αισθητικά συμπτώματα, με πρωταρχικές τις παραισθησίες, εντοπίζονται στο 40% των πασχόντων και ακολουθούν τα οπτικά φαινόμενα. Εκκινούν συνήθως στην άκρα χείρα και ανέρχονται μέσω του βραχίονα προς τις δομές του προσώπου συμπεριλαμβανόμενης της γλώσσας και των χειλιών. Μπορεί να ακολουθήσει αρνητικό αισθητικό σύμπτωμα όπως η απώλεια αίσθησης. Η αργή ταχύτητα (10-20 λεπτά) επέκτασης των συμπτωμάτων αυτών τα διακρίνουν από τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια ή από τις εστιακές κρίσεις επιληψίας.

Κινητικά συμπτώματα είναι σπανιότερα (18% των πασχόντων) και συνοδεύουν τα αισθητικά και αφορούν κυρίως μερική ή πλήρη ημιπληγία ή ρυθμικές κινήσεις. Παρόμοια επίπτωση εμφανίζουν οι **διαταραχές του λόγου** όπως η παροδική δυσφασία.

Μετά την κρίση, οι πάσχοντες αναφέρουν αντικρουόμενα συμπτώματα όπως κούραση ή ευφορία, ευερεθιστότητα ή γαλήνη, ανορεξία ή λαχτάρα για φαγητό αλλά και αδυναμία και μυαλγίες (24).

Άλλα είδη ημικρανίας με αύρα

Ημικρανία με αύρα εγκεφαλικού στελέχους χαρακτηρίζεται η ημικρανία που δε φέρει τυπικά συμπτώματα αλλά τουλάχιστον δύο από τα εξής: δυσαρθρία, ίλιγγο, μειωμένη ακοή, διπλωπία, αταξία δίχως αισθητική διαταραχή, μειωμένο επίπεδο συνείδησης.

Ως **ημιπληγική** χαρακτηρίζεται η ημικρανία που χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία η οποία συνοδεύεται από οπτικά, αισθητικά ή και συμπτώματα του λόγου του ασθενούς. Τα συμπτώματα αυτά είναι πλήρως αναστρέψιμα και υφίστανται εντός 72 ωρών.

Η Αμφιβληστροειδική ημικρανία είναι ένα είδος ημικρανίας με αύρα η οποία επιπλέον χαρακτηρίζεται από πλήρως αναστρέψιμα, ετερόπλευρα θετικά ή/και αρνητικά οπτικά φαινόμενα τα οποία είναι κλινικά αποδεδειγμένα και τουλάχιστον δύο από τα εξής:

- a. Σταδιακή επέκταση εντός 5 λεπτών
- b. Διάρκεια συμπτωμάτων 5-60 λεπτά
- c. Συνοδεύει ή προηγείται της κεφαλαλγίας εντός 60 λεπτών

Πριν να τεθεί η διάγνωση της αμφιβληστροειδικής ημικρανίας πρέπει να αποκλειστούν άλλα αίτια κεφαλαλγίας και πιθανές αιτίες παροδικής αμαύρωσης.

Η ημικρανία χαρακτηρίζεται ως **χρόνια** όταν διαρκεί τουλάχιστον 15 μέρες το μήνα για πάνω από 3 μήνες και πληροί τα εξής κριτήρια:

- A. Τουλάχιστον 5 επεισόδια κεφαλαλγίας με χαρακτηριστικά ημικρανίας με ή χωρίς αύρα
- B. Για τουλάχιστον 8 μέρες το μήνα για πάνω από 3 μήνες πληροί οποιοδήποτε από τα εξής:
 1. Τα κριτήρια C και D της ημικρανίας δίχως αύρα
 2. Τα κριτήρια B και C της ημικρανίας δίχως αύρα
 3. Ο ασθενής πιστεύει ότι πάσχει από ημικρανία και υφίσταται με τριπτάνες ή παράγωγο ερυσιβώδους όλυρας
- C. Δεν υπάρχει πιο αρμοστή ICHD-3 διάγνωση

Επιπλοκές της ημικρανίας

1. Status migrainosus: σε περίπτωση που η διάρκεια ενός επεισοδίου ημικρανίας ξεπερνά τις 72 ώρες δίχως να υφίεται
2. Εμμένοντα συμπτώματα αύρας δίχως έμφρακτο
3. Επιληπτική κρίση λόγω ημικρανίας
4. Έμφρακτο ημικρανίας: στην περίπτωση ασθενούς που πάσχει από ημικρανία με αύρα και ένα ή περισσότερα συμπτώματα αύρας εμμένουν για πάνω από εξήντα λεπτά.
Απεικόνιση εγκεφάλου πιστοποιεί έμφρακτο στην πάσχουσα περιοχή.

Θεραπεία της Ημικρανίας

Η βάση της θεραπευτικής της ημικρανίας εντοπίζεται στην αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων κεφαλαλγίας αλλά και στην προφυλακτική αγωγή συντήρησης εκτός οξέων επεισοδίων που στοχεύει στη μείωση της συχνότητας, της έντασης των κεφαλαλγιών και της απόκρισής τους στην αγωγή οξείας φάσης. Τόσο για την οξεία αντιμετώπιση όσο και για την προφυλακτική αγωγή, η χορηγούμενη θεραπεία οφείλει να είναι εξατομικευμένη ανάλογα με τις συννοσηρότητες του εκάστοτε ασθενούς.

Κατά την οξεία φάση, ο στόχος είναι η ταχεία ανακούφιση του άλγους συνήθως με τη χορήγηση μιας μεγάλης δόσης αναλγητικών, είτε από το στόμα, είτε παρεντερικά επί έντονης ναυτίας και εμέτου. Απλά αναλγητικά, όπως η παρακεταμόλη (1000mg) ή τα ΜΣΑΦ (ιβουπροφαίνη 400-600mg, ναπροξένη 275-825mg, δικλοφενάκη 65mg) είναι ικανά να ανακουφίσουν ήπιο ως μέτριο πόνο, ιδίως αν χορηγούνται εντός 15 λεπτών από την έναρξη του άλγους. Σε σοβαρότερο άλγος εισάγονται 5-HT₁ αγωνιστές/τριπτάνες, εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη και οπιοειδή πιθανά σε συνδυασμό με ντοπαμινεργικούς ανταγωνιστές όπως η προχλωροπεραζίνη.

Οι τριπτάνες είναι η βασική ομάδα φαρμάκων στην αντιμετώπιση της ημικρανίας. Έχουν κοινό μηχανισμό δράσης αλλά πολλαπλές οδούς χορήγησης. Είναι αποτελεσματικές ιδίως κατά την έναρξη του επεισοδίου και μπορεί να χορηγηθεί επαναληπτική δόση σε 2 ώρες, με μέγιστο τις 2 δόσεις ημερησίως. Η κατάλληλη τριπτάνη ανά ασθενή ποικίλει και, σε περίπτωση παρενεργειών ή μειωμένης απάντησης, συνίσταται η δοκιμή διαφορετικής τριπτάνης. Οι τριπτάνες αντενδείκνυνται σε περιπτώσεις γνωστής ή πιθανής στεφανιαίας νόσου ή αγγειακού

εγκεφαλικού επεισοδίου, λόγω της αγγειοσύσπασης στεφανιαίων και εγκεφαλικών αρτηριών που προκαλούν. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χρησιμοποιηθεί η lasmiditan, ένας εκλεκτικός αγωνιστής του 1F υποδοχέα της σεροτονίνης (αρχικά 50-100mg ως 200mg). Επιπλέον, για την αποφυγή του Medication Overuse Headache, η χρήση τους πρέπει να περιορίζεται σε λιγότερο από 10 μέρες χρήσης το μήνα. Τέλος, ο συνδυασμός μίας τριπτάνης με ένα NSAID είναι πιο αποτελεσματικός από τη μεμονωμένη χρήση των δύο αυτών ομάδων (π.χ. συνδυασμός σουματριπτάνης και ναπροξένης στο ίδιο σκεύασμα) (25).

Παράλληλα, μία νέα κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιείται είναι οι ανταγωνιστές CGRP, με την αποτελεσματικότητά τους να έχει επιβεβαιωθεί για την οξεία αντιμετώπιση της ημικρανίας με ή χωρίς αύρα (26). Αναπόσπαστο κομμάτι της οξείας αντιμετώπισης της ημικρανίας είναι η αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου, με τη χορήγηση διφαινυδραμίνης, μετοκλοπραμίδης ή της ενδοφλέβιας προχλωπεραζίνης, όπως και η αντιμετώπιση της αφυδάτωσης που προκαλούν.

Προφυλακτική Θεραπεία

Σκοπός της προφυλακτικής αγωγής είναι η μείωση της συχνότητας των επεισοδίων, η βελτίωση της σοβαρότητας και της διάρκειας των επεισοδίων και η μείωση της δυσλειτουργίας του πάσχοντα. Η προφυλακτική αγωγή κρίνεται αναγκαία σε ασθενείς με συχνές ή μεγάλης διάρκειας κεφαλαλγίες, σε έντονη παρακώλυση της δραστηριότητας του πάσχοντα και επί ανεπάρκειας, ανεπιθύμητων ενεργειών ή αντένδειξης της αγωγής οξείας φάσης. Άλλες ενδείξεις είναι ιδιαίτεροι τύποι ημικρανίας όπως η ημιπληγική ημικρανία, η ημικρανία με αύρα εγκεφαλικού στελέχους, η εμμένουσα αύρα δίχως έμφρακτο και το έμφρακτο λόγω ημικρανίας.

Τα φάρμακα πρώτης γραμμής για την προφυλακτική θεραπεία είναι οι β-blockers, τα TCA, η τοπιραμάτη και το βαλπροϊκό που δρουν ρυθμίζοντας τους νευροδιαβιβαστές του ΚΝΣ. Μικρότερης αποτελεσματικότητας είναι η βεραπαμίλη. Ως δεύτερης γραμμής χρησιμοποιείται η μεθυσεργίδη (ανταγωνιστής 5-HT₂), οι MAOι, οι ανταγωνιστές CGRP και οι εγχύσεις botox. Ο κατάλληλος παράγοντας επιλέγεται βάσει των συννοσηροτήτων του ασθενούς όπως η προπρανολόλη και η μετοπρολόλη για ασθενείς μη καπνιστές με αρτηριακή υπέρταση ή στεφανιαία νόσο, τα TCA σε ασθενείς με κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές ή αϋπνία, βαλπροϊκό

Είδη Πρωτοπαθούς Κεφαλαλγίας

και τοπιραμάτη σε ασθενείς με επιληψία. Παρά ταύτα, φέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε πτωχή συμμόρφωση (27).

2.B. Κεφαλαλγία Τύπου Τάσεως (ΚΤΤ)

Η ΚΤΤ είναι η πιο συχνή μορφή κεφαλαλγίας και χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρη, μη σφύζουσα κεφαλαλγία ήπιας ως μέτριας έντασης, συνήθως δίχως κάποιο συνοδό σύμπτωμα.

Επιδημιολογία: η ΚΤΤ είναι εξαιρετικά συχνή με επιπολασμό 30-78% στο γενικό πληθυσμό. Όπως και η ημικρανία, είναι συχνότερη στις γυναίκες (γυναίκες/άντρες 3/2). Εμφανίζεται στην εφηβεία, είναι συχνότερη στην 4^η δεκαετία και διαρκεί συνήθως ως την 6^η (28).

Παθοφυσιολογία: η διαλεύκανση της παθοφυσιολογίας πίσω από την ΚΤΤ είναι πολύ δύσκολη καθώς φαίνεται ότι οι υποκείμενοι μηχανισμοί της κεφαλαλγίας ποικίλλουν στον πληθυσμό αλλά και στο ίδιο άτομο. Περιβαλλοντικοί παράγοντες συχνά πυροδοτούν επεισοδιακές ΚΤΤ ενώ η χρόνια κεφαλαλγία συνήθως προκύπτει από γενετικούς παράγοντες. Θεωρείται ότι περιφερικοί μηχανισμοί πόνου, δηλαδή η ενεργοποίηση των περικρανιακών μυοπεριτοναϊκών αλγοϋποδοχέων, οδηγεί στις μορφές επεισοδιακής ΚΤΤ. Παρατεταμένη ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών οδηγούν σε χρόνια ΚΤΤ, όπου παρατηρείται αλλοδυνία και υπεραλγησία λόγω κεντρικής ευαισθητοποίησης (28). Άλλος προτεινόμενος μηχανισμός είναι η ευαισθητοποίηση των υπερνωτιαίων δομών και των οπισθίων ριζών του νωτιαίου μυελού στον πόνο, όπως και οι μειωμένη δραστηριότητα των ανασταλτικών νευρώνων του πόνου (29,30). Παράγοντες πυροδότησης της ΚΤΤ περιλαμβάνουν το στρες, παράγοντες σωματικής καταπόνησης όπως κακή στάση σώματος, αδυναμία των μυών του τραχήλου, καταπόνηση των οφθαλμών και λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού. Επιπλέον ΚΤΤ μπορεί να προκαλέσουν ψυχικές διαταραχές όπως άγχος και κατάθλιψη αλλά και η χρήση ουσιών όπως το αλκοόλ, το κάπνισμα και η καφεΐνη (31).

Κλινική Εικόνα: Η ΚΤΤ διακρίνεται σε επεισοδιακή, συχνή ή μη, και σε χρόνια ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης της κεφαλαλγίας. Τα επεισόδια έχουν τα εξής χαρακτηριστικά:

- A. Διάρκεια 30 λεπτά ως 7 ημέρες
- B. Τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω:
 1. Αμφοτερόπλευρη εντόπιση
 2. Πιεστικός ή συσφυκτικός πόνος, συνήθως όχι σφύζων (σαν πίεση, σαν ζώνη, σαν μέγγενη)
 3. Ήπια ή μέτρια ένταση

4. Δεν επιδεινώνεται από την καθημερινή δραστηριότητα

C. Και τα δύο

1. Όχι ναυτία ή εμετός

2. Ή φωτοφοβία ή ηχοφοβία, όχι και τα δύο

D. Δεν υπάρχει πιο αρμοστή ICHD-3 διάγνωση

Όσον αφορά τη χρονική διάσταση της κεφαλαλγίας, **μη συχνή ΚΤΤ** ορίζεται η κεφαλαλγία που εμφανίζεται ως τουλάχιστον 10 επεισόδια το πολύ μία ημέρα το μήνα (ή το πολύ 12 μέρες το χρόνο) και πληροί τα παραπάνω κριτήρια. Έχει μικρή επίπτωση στην καθημερινότητα των ασθενών και δε απαιτεί ιδιαίτερη αντιμετώπιση. Αντίθετα, η **συχνή ΚΤΤ** μπορεί να προκαλέσει σημαντικό περιορισμό στη δραστηριότητα καθώς ορίζεται ως η κεφαλαλγία που εμφανίζεται ως τουλάχιστον 10 επεισόδια που προκύπτουν από μία ως 14 μέρες το μήνα για τουλάχιστον 3 μήνες (ή τουλάχιστον 12 ως 180 μέρες το χρόνο). Τέλος, η **χρόνια ΚΤΤ** είναι η κεφαλαλγία που διαρκεί τουλάχιστον 15 μέρες το μήνα για πάνω από 3 μήνες (πάνω από 180 μέρες το χρόνο) και θεωρείται μία πολύ σοβαρή νόσος με μεγάλη έκπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι τρεις μορφές της ΚΤΤ δεν συνοδεύονται από πρόδρομα συμπτώματα και μπορεί να συνοδεύονται από ανορεξία ή αϋπνία (8).

Από την κλινική εκτίμηση, δεν παρατηρείται κάποιο ιδιαίτερο παθολογικό εύρημα πέραν της ευαισθησίας στο τριχωτό της κεφαλής ή τον αυχένα, αλλά αυτή δεν εκλύεται σε όλους τους ασθενείς. Άλλα συχνά ενοχλήματα είναι το σφίξιμο στους μύες του αυχένα και του ώμου και πιθανόν διαταραχές ύπνου. Η περικρανιακή ευαισθησία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης του πόνου του ασθενούς καθώς, αν υφίσταται, αυξάνει με την ένταση και τη συχνότητα των κεφαλαλγιών (32, 33).

Η ΚΤΤ συνήθως δεν οδηγεί σε ιδιαίτερες επιπλοκές ή σε αυξημένη θνητότητα. Παρά ταύτα ο κίνδυνος επιληψίας στους ασθενείς με ΚΤΤ είναι τετραπλάσιος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Θεραπεία της Κεφαλαλγίας Τύπου Τάσεως

Διάφορες θεραπείες προτείνονται για την αντιμετώπιση της ΚΤΤ. Η αντιμετώπιση ξεκινά με μη φαρμακευτικά ανακουφιστικά μέσα όπως ζεστές ή κρύες κομπρέσες, διατάσεις και χαλάρωση και επεκτείνεται σε φαρμακευτικά μέσα και επεμβατικές θεραπείες. Μη

φαρμακευτικά μέσα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την πρόληψη των επεισοδίων με τακτική άσκηση, ισορροπημένη διατροφή και επαρκή ύπνο.

Για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΚΤΤ, απλά αναλγητικά χρησιμοποιούνται ως πρώτη γραμμή, ύστερα τα οπιοειδή και τελικά τα βαρβιτουρικά. Η πρώτη κατηγορία είναι τα ΜΣΑΦ με το συχνότερα χρησιμοποιούμενο την ιβουπροφαίνη (400mg) και χρησιμοποιούνται για την ιδιότητά τους να μειώνουν τη σύνθεση προσταγλανδίνης. Άλλα χρησιμοποιούμενα ΜΣΑΦ, αποτελεσματικότερα του placebo, είναι η ναπροξένη (375-550mg), η κετοπροφαίνη (25-50mg) και η δικλοφενάκη (12.5-25mg). Η παρακεταμόλη (1000mg) μπορεί να χορηγηθεί για την αντιμετώπιση της ΚΤΤ είτε κατά μόνας είτε σε συνδυασμό με τα NSAIDs. Αντιντοπαμινεργικοί παράγοντες χορηγούνται για τη διακοπή της κεφαλαλγίας και την αντιμετώπιση του εμέτου που μπορεί να συνοδεύει τον οξύ πόνο. Τέτοιες ουσίες είναι η προμεθαζίνη, η προχλωπεραζίνη και η μετοκλοπραμίδη. Οι τριπτάνες είχαν μελετηθεί για την αντιμετώπιση της ΚΤΤ αλλά δεν φαίνεται να έχουν κλινικά σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα και δεν συνιστώνται, όπως και τα μυοχαλαρωτικά. Τα οπιοειδή επίσης δε συνιστώνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής καθώς αυξάνουν τον κίνδυνο πρόκλησης Medication Overuse Headache (34). Τελευταία αυξάνεται η χρήση μη επεμβατικών διαρρινικών αποκλεισμών του σφηνοϋπερώιου γαγγλίου για την αντιμετώπιση του οξέως πόνου, όπου χορηγείται τοπικό αναισθητικό με τη βοήθεια μακρού βαμβακοφόρου στυλεού. Ασθενείς με πρωτοπαθή κεφαλαλγία παρατήρησαν μείωση της έντασης της κεφαλαλγίας τουλάχιστον 50% μετά τη χορήγηση 0.3ml 0.5% βουπιβακαΐνης σε σχέση με το placebo. Αυτή η μέθοδος αποκλεισμού βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση αν και πρόσφατες μελέτες διαπιστώνουν ότι είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για την αντιμετώπιση πρωτοπαθών κεφαλαλγιών και προσωπαλγιών (π.χ. νευραλγία τριδύμου) (35).

Όσο για την προφυλακτική αγωγή για τους ασθενείς με χρόνια ΚΤΤ η αμιτριπτυλίνη (έναρξη με 10-25mg/d) είναι το φάρμακο πρώτης εκλογής. Συνήθως φέρει αποτέλεσμα εντός 3-4 εβδομάδων και, εφόσον είναι αποτελεσματική, η χορήγησή της συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 μήνες. Η μιρταζαπίνη και η βενλαφαξίνη έχουν επίσης μελετηθεί με καλά αποτελέσματα. Τέλος, η ΚΤΤ μπορεί να αντιμετωπιστεί και με εναλλακτικές μεθόδους όπως συμπεριφορικές θεραπείες, διαλογισμός, biofeedback, μασάζ και βελονισμό. Ο βελονισμός έχει μάλιστα μελετηθεί τόσο για την αντιμετώπιση της επεισοδιακής όσο και της χρόνιας ΚΤΤ.

2. Γ. Αθροιστική Κεφαλαλγία και άλλες τριδυμικές κεφαλαλγίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος

2. Γ. 1 Αθροιστική Κεφαλαλγία

Η αθροιστική κεφαλαλγία (ΑΚ) είναι μια πρωτοπαθής κεφαλαλγία με πιθανή νευραγγειακή αιτιολογία όπως και η ημικρανία, αν και ο ακριβής της μηχανισμός είναι άγνωστος. Το κύριο χαρακτηριστικό της είναι η περιοδικότητα της καθώς τα επεισόδια της κεφαλαλγίας εμφανίζονται σε αθροίσματα (εξ αυτού και η ονομασία της) κατά περιόδους ανά έτος ενώ παρεμβάλλονται περίοδοι δίχως κεφαλαλγία.

Επιδημιολογία: η επίπτωση της νόσου ποικίλλει, ως από 0,1 ως 0,2%. Είναι συχνότερη στους άντρες, ως και τριπλάσια σε σχέση με τις γυναίκες, ενώ πλήττονται συχνότερα άτομα άνω των 30 ετών. Υπάρχει κάποια γενετική συσχέτιση καθώς συγγενείς ατόμου με ΑΚ φέρουν 18 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ημικρανίας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (36). Η ασθένεια μπορεί να μην είναι συχνή ή θανατηφόρος αλλά είναι εξαιρετικά ανησυχητική για τον πάσχοντα καθώς ο πόνος μπορεί να γίνει βασανιστικός και να παρέμβει στην καθημερινότητά του.

Παθοφυσιολογία: η μελέτη της παθοφυσιολογίας της ΑΚ είναι εξαιρετικά δυσχερής λόγω της σπανιότητας της νόσου και των ηθικών ζητημάτων της χρήσης placebo σε ασθενείς με τόσο έντονο άλγος. Όπως και οι υπόλοιπες Trigeminal Autonomic Cephalalgias (TACs), η ΑΚ είναι μικρής διάρκειας, ετερόπλευρη ενώ συνοδεύεται από ομόπλευρες εκδηλώσεις του ΑΝΣ όπως δακρύρροια, ρινική συμφόρηση και ένεση επιπεφυκότων (37). Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ΑΚ και του τριδυμοαγγειακού συστήματος σε συνδυασμό με τα αντανακλαστικά του τριδύμου και τον υποθαλάμο. Ένα στοιχείο του μηχανισμού της ΑΚ είναι η σαφής σχέση της αγγειοδιαστολής με τον πόνο, με την ενεργοποίηση του τριδύμου να οδηγεί σε αγγειοδιαστολή μέσω των περιαγγειακών κλάδων του. Ο κirkάδιος ρυθμός της νόσου, που εμφανίζεται κυρίως το βράδυ, με εποχιακή κατανομή και μια πορεία νόσου με εξάρσεις και υφέσεις αναδεικνύει τη συμμετοχή του υποθαλάμου στην παθοφυσιολογία της ΑΚ (38). Τέλος, ο μηχανισμός της ενεργοποίησης του αντανακλαστικού του τριδύμου και των ινών του παρασυμπαθητικού είναι άγνωστος αλλά σε αυτές οφείλονται τα συνοδά συμπτώματα από το ΑΝΣ (39).

Αιτιολογία: Κατά βάσει η ΑΚ είναι μια σποραδική νόσος, μόνο στο 5% υπάρχει αυτοσωμική επικρατής παραλλαγή. Παράγοντες κινδύνου για πρόκληση της κεφαλαλγίας είναι η έκθεση σε διάφορες αγγειοδιασταλτικές ουσίες όπως η ισταμίνη (για αυτή την ιδιότητα στο παρελθόν η νόσος ονομαζόταν ισταμινική κεφαλαλγία), το αλκοόλ ή η νιτρογλυκερίνη. Άλλοι παράγοντες είναι τα αλλεργιογόνα, το στρες και πιθανώς κάποιος τραυματισμός της κεφαλής.

Κλινική Εικόνα: η αθροιστική κεφαλαλγία φέρει τα εξής χαρακτηριστικά βάσει ICHD-3:

- A. Τουλάχιστον 5 επεισόδια που να πληρούν τα κριτήρια B-D
- B. Σοβαρή ή πολύ σοβαρή κεφαλαλγία διάρκειας 15-180 λεπτά (δίχως αγωγή), είναι μονόπλευρη με εντόπιση συνήθως κογχική, υπερκογχική ή κροταφική.
- C. Μπορεί να συνοδεύεται από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:
 - 1. Ομόπλευρη ένεση επιπεφυκότα ή/και δακρύρροια
 - 2. Ομόπλευρη ρινική συμφόρηση ή/και δακρύρροια
 - 3. Ομόπλευρο οίδημα βλεφάρου
 - 4. Ομόπλευρη εφίδρωση μετώπου και προσώπου
 - 5. Ομόπλευρη μύση ή/και βλεφαρόπτωση
 - 6. Αίσθημα ανησυχίας ή ευερεθιστότητας
- D. Οι κρίσεις έχουν συχνότητα από 1 κάθε δεύτερη μέρα ως 8 την ημέρα
- E. Οι κρίσεις δεν αποδίδονται σε άλλη διαταραχή ICHD-3

Παρατηρήσεις: τα επεισόδια χαρακτηρίζονται από μικρή διάρκεια, περιοδικότητα (συχνά ακολουθεί τον κιρκάδιο ρυθμό) και σαφή συνάφεια με τους κύκλους του REM ύπνου. Πέραν της μονόπλευρης εντόπισης η ΑΚ δε μοιράζεται πολλές ομοιότητες με την ημικρανία καθώς δε συνδυάζεται με αύρα, ναυτία ή έμετο είτε σφύζον άλγος. Ακόμη και αν εμφανιστεί φωτοφοβία ή φωνοφοβία, αυτές είναι ετερόπλευρες, σε αντίθεση με την ημικρανία όπου εμφανίζονται αμφοτερόπλευρα. Επιπλέον, το άλγος συνήθως εντοπίζεται σε περιοχές νεύρωσης του 1^{ου} και 2^{ου} κλάδου του τριδύμου νεύρου, αλλά ένας στους πέντε ασθενείς μπορεί να παρουσιάσει άλγος σε περιοχές πέραν του τριδύμου όπως στην έκταση της καρωτίδας ή στο πίσω μέρος του αυχένα. Οι ασθενείς στην πλειοψηφία τους μπορεί να παρουσιάζουν σημεία ενεργοποίησης του παρασυμπαθητικού που αναφέρθηκαν παραπάνω και να έχουν εξαιρετική ενόχληση και ανησυχία. Τέλος, η ΑΚ συνδυάζεται με αϋπνίες καθώς οι ασθενείς συνήθως περιφέρονται,

αντίθετα με τους ασθενείς με ημικρανία που προτιμούν την κατάκλιση, με το άλγος να φτάνει σε απελπιστικά επίπεδα (40).

Θεραπευτική Αντιμετώπιση Αθροιστικής Κεφαλαλγίας

Η θεραπεία της ΑΚ, όπως και της ημικρανίας, έχει δύο στόχους. Ο πρώτος είναι η άμεση αντιμετώπιση της βασανιστικής κεφαλαλγίας ή συμπτωματική αντιμετώπιση και ο δεύτερος είναι η πρόληψη, μειώνοντας την ένταση και τη συχνότητα των συμπτωμάτων με την προφυλακτική αγωγή.

Ως μέρος της συμπτωματικής αντιμετώπισης μπορεί αρχικά να χορηγηθεί οξυγόνο στα 12 L/min ή 100% με μάσκα μη επανεισπνοής και είναι ένα ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο για την αντιμετώπιση ασθενών με συννοσηρότητες ή καταστάσεις που αποκλείουν τη χρήση φαρμάκων, όπως κατά την εγκυμοσύνη (41). Ο μηχανισμός δράσης του οξυγόνου είναι άγνωστος αλλά μπορεί να τερματίσει την κεφαλαλγία αν χρησιμοποιηθεί πρώιμα εντός 10 λεπτών στο 66% των ασθενών με ΑΚ (42). Ύστερα χρησιμοποιούνται φάρμακα όπως οι τριπτάνες και τα παράγωγα της ερυσιβόδου ολυρας σε συνδυασμό με μετοκλοπραμίδη. Η σουματριπτάνη χρησιμοποιείται περισσότερο κυρίως λόγω των πολλών οδών χορήγησης (προτείνεται τα 6mg SC ή 20mg IN) αλλά και λόγω της ταχύτητας έναρξης δράσης της (43). Η διυδροεργοταμίνη είναι επίσης αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του οξέος επεισοδίου και, όπως και η σουματριπτάνη, μπορεί να χορηγηθεί από πολλαπλές οδούς (44). Τα οπιοειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περίπτωση ανεπαρκούς αντιμετώπισης της ΑΚ αλλά η χρήση τους δεν προτείνεται για τη συμπτωματική αντιμετώπιση.

Άλλες θεραπείες που προτείνονται για την ΑΚ είναι το διάλυμα λιδοκαΐνης σε γάζα, χορηγούμενο μέσω της μύτης (1 ml διαλύματος 10% για 5 λεπτά ανά ρώθωνα), είναι μια χρήσιμη επιλογή αλλά η τοποθέτησή τους είναι τεχνικά δύσκολη. Επιπλέον, σε κλινικές μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία η ενδορρινική χορήγηση καψαϊκίνης και εινamide (zucarsaicine) με μείωση του αριθμού και της συχνότητας των επεισοδίων ΑΚ αλλά επιφέρουν πολύ συχνά καύσος του ρινικού βλεννογόνου (45).

Για το σκέλος της προφύλαξης, τα πιο αποτελεσματικά σκευάσματα είναι οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, όπως η βεραπαμίλη (τουλάχιστον 240mg την ημέρα, απαιτεί τακτική παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας με ECG), η διλτιαζέμη και η νιμοδιπίνη. Μπορούν

να συνδυαστούν με φάρμακα όπως το λίθιο, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση άλλων ασθενειών με κυκλική φύση, όπως η διπολική διαταραχή. Το λίθιο παραμένει στην πρώτη γραμμή της προφυλακτικής αντιμετώπισης της ΑΚ και είναι αποτελεσματικότερο στις χρόνιες μορφές της (44). Η μεθυσσεργίδη είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση και των δύο μορφών της ΑΚ, μειώνοντας τη συχνότητα των κρίσεων, αλλά η χρήση της έχει περιοριστεί στην Αμερική και την Ευρώπη για λόγους ασφαλείας (κίνδυνος οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης) (46). Τέλος, χρήσιμη επικουρική κατηγορία φαρμάκων είναι τα κορτικοστεροειδή, όπως η πρεδνιζόνη σε υψηλή δόση (60-100mg/d PO για τουλάχιστον 5 ημέρες, μειώνοντας τη δόση κατά 10mg καθημερινά), τα οποία έχει φανεί ότι μπορούν να τερματίσουν τις κρίσεις αλλά και να προλάβουν την επανεμφάνισή τους. Ο μηχανισμός δράσης τους στην ΑΚ δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί και λαμβάνονται συνήθως σε βραχεία σχήματα για τον περιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών τους (47).

Άλλα φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη της ημικρανίας και έχουν δοκιμαστεί στην ΑΚ είναι τα αντιεπιληπτικά όπως το βαλπροϊκό και η τοπιραμάτη με ικανοποιητικά αποτελέσματα αλλά άγνωστο μηχανισμό. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικά στην ΑΚ, όπως και οι β-αποκλειστές καθώς μπορεί να επιδεινώσουν τη βραδυκαρδία που συνοδεύει την κεφαλαλγία (46). Ειδική μνεία αποδίδεται στο Galcanezumab, ένα αντίσωμα έναντι του CGRP, το πρώτο σκεύασμα που έλαβε έγκριση από τον FDA για τη μείωση της συχνότητας των κρίσεων. Στη phase trial (n=106) εμφάνισε κατά μέσο όρο 8.7 επεισόδια κεφαλαλγίας λιγότερα εβδομαδιαίως σε σχέση με τα 5.2 του placebo. Χορηγείται αρχικά σε μια SC δόση φόρτισης και ύστερα μία φορά το μήνα ως τη λήξη της περιόδου των κεφαλαλγιών (48).

Καταληκτικά, έχουν καταγραφεί και άλλες πιο επεμβατικές μέθοδοι όπως αποκλεισμοί νεύρων (το υπινιακό block φέρει Grade A recommendation για την πρόληψη της ΑΚ), νευροχειρουργικές παρεμβάσεις (όπως διαδερμική νευρόλυση με ραδιοσυχνότητες) και τοποθέτηση νευροδιεγερτών στην περιοχή του οπίσθιου κάτω υποθαλάμου, οι οποίες όμως δεν είναι άμοιρες επιπλοκών και θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στην αγωγή.

2. Γ. 2. Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks

Βάσει των κριτηρίων της ICHD-3 χαρακτηρίζονται από τα εξής:

- A. Τουλάχιστον 20 επεισόδια που να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια
- B. Μέτριο ή σοβαρό άλγος, με εντόπιση ετερόπλευρη περικογχική, υπερκογχική, κροταφική ή/και οπουδήποτε στην κατανομή του τριδύμου. Διάρκεια 1-600 δευτερόλεπτα και χαρακτήρα διαξιφιστικό
- C. Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα του αυτονόμου:
 - 1. Ένεση επιπεφυκότα ή/και δακρύρροια
 - 2. Ρινική συμφόρηση ή/και ρινόρροια
 - 3. Οίδημα βλεφάρων
 - 4. Εφίδρωση στο μέτωπο και το πρόσωπο
 - 5. Βλεφαρόπτωση
- D. Τουλάχιστον ένα επεισόδιο τη μέρα
- E. Δεν υπάρχει πιο αρμοστή διάγνωση

Η κεφαλαλγίες της κατηγορίας αυτής διακρίνονται σε Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing (SUNCT), εφόσον η κεφαλαλγία συνδυάζεται και από τα δύο συμπτώματα της ένεσης του επιπεφυκότα και της δακρύρροιας, ενώ σε διαφορετική περίπτωση τα επεισόδια κεφαλαλγίας χαρακτηρίζονται ως Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with cranial Autonomic symptoms (SUNA). Συνήθως τα επεισόδια αυτά διακρίνονται από τη νευραλγία τριδύμου καθώς εμφανίζουν περίοδο ελεύθερη κεφαλαλγίας μετά από κάθε επεισόδιο (8).

2. Γ. 3 Hemicrania continua: ετερόπλευρη συνεχής κεφαλαλγία για τουλάχιστον 3 μήνες με επεισοδιακές επιδεινώσεις της κεφαλαλγίας. Μπορεί να συνοδεύεται από ομόπλευρα συμπτώματα του ΑΝΣ ή από έντονη ανησυχία. Φέρει πλήρη ανταπόκριση στην ινδομεθακίνη, χαρακτηριστικό της νόσου (25mg τρεις φορές τη μέρα συνήθως λύουν την κεφαλαλγία εντός 24 ωρών) (49).

2. Δ. Άλλες πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες

2. Δ. 1. Πρωτοπαθής κεφαλαλγία του βήχα: κεφαλαλγία συνήθως σύντομης διάρκειας που προκύπτει άμεσα μετά το βήχα ή/και άλλους χειρισμούς Valsalva. Στο 40% των ασθενών συνοδεύεται από βλάβη Chiari τύπου 1 ή άλλη παθολογία οπίσθιου κρανιακού βόθρου (50).

2. Δ. 2. Πρωτοπαθής κεφαλαλγία προσπαθείας: προκύπτει κατά τη διάρκεια ή μετά από παρατεταμένη και απαιτητική άσκηση, ιδίως σε αυξημένη θερμοκρασία ή ύψος. Καλή απόκριση στην ινδομεθακίνη (8).

2. Δ. 3. Πρωτοπαθής κεφαλαλγία που συσχετίζεται με σεξουαλική δραστηριότητα: προκύπτει μόνο κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής δραστηριότητας, αυξάνει σε ένταση με την σεξουαλική διέγερση και κορυφώνεται αμέσως πριν ή με τον οργασμό. Πρόκειται για διάγνωση εξ αποκλεισμού, προηγείται λοιπόν ο αποκλεισμός άλλων δευτεροπαθών κεφαλαλγιών μετά το πρώτο επεισόδιο, όπως η υπαραχνοειδής αιμορραγία, ο διαχωρισμός και το σύνδρομο αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης (51).

2. Δ. 4. Πρωτοπαθής κεραινοβόλος κεφαλαλγία: σοβαρή κεφαλαλγία με αιφνίδια εμφάνιση. Αποτελεί διάγνωση εξ αποκλεισμού, απαιτείται να αποκλειστούν όλα τα άλλα είδη κεφαλαλγίας, ιδίως αγγειακής αιτιολογίας δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες (8).

2. Δ. 5. Κεφαλαλγία από κρύο ερέθισμα

2. Δ. 6. Κεφαλαλγία από εξωτερική πίεση

2. Δ. 7. Πρωτοπαθής διαξιφιστική κεφαλαλγία: περιοδικό, εντοπισμένο διαξιφιστικό άλγος στην περιοχή της κεφαλής και του προσώπου που συμβαίνουν αυτόματα δίχως υποκείμενη βλάβη (8).

2. Δ. 8. Nummular Headache: ασυνήθης κεφαλαλγία που χαρακτηρίζεται από πιεστικό άλγος σε μία μικρή, καλά εντοπισμένη στρογγυλή περιοχή («κεφαλαλγία σε σχήμα νομίσματος») με συνοδά αισθητικά συμπτώματα στην περιοχή (υπαισθησία, υπερευαισθησία, αλλοδυνία) (52).

2. Δ. 9. Υπνική Κεφαλαλγία: επεισόδια βύθιας κεφαλαλγίας που προκαλεί αφύπνιση (8).

2. Δ. 10. Πρόσφατης έναρξης επίμονη καθημερινή κεφαλαλγία: κεφαλαλγία καθημερινή και εμμένουσα για τουλάχιστον 3 μέρες από την έναρξή της (8).

Κεφάλαιο 3 Δευτεροπαθείς Κεφαλαλγίες

Στο παρόν κεφάλαιο θα περιγραφούν σύντομα κεφαλαλγίες που προκύπτουν από μια άλλη νόσο.

3. Α. Κεφαλαλγία που οφείλεται σε τραυματισμό της κεφαλής ή του αυχένα

Διακρίνεται σε οξεία (<3 μήνες) ή εμμένουσα (>3 μήνες). Προκύπτει από τραυματισμό της κεφαλής, τραυματισμό whiplash του αυχένα ή ακόμη λόγω κρανιοτομής. Η κεφαλαλγία προκύπτει εντός 7 ημερών από τον τραυματισμό ή από την ανάκτηση της συνείδησης μετά τον τραυματισμό ή μετά τη διακοπή των κατασταλτικών φαρμάκων (αν τα λάμβανε ο ασθενής μετά τον τραυματισμό (8)).

3. Β. Κεφαλαλγία που οφείλεται σε κρανιακή ή αυχενική αγγειακή διαταραχή

Χαρακτηριστική η οξεία εμφάνιση συνοδεία νευρολογικών σημείων και συχνή ταχεία διακοπή του άλγους. Μπορεί να οφείλεται σε πληθώρα αιτιών (8):

1. Εγκεφαλική ισχαιμία
2. Μη τραυματική ενδοκράνια αιμορραγία (ενδοπαρεγχυματική, υπαραχνοειδής, υποσκληριδίου)
3. Αγγειακή διαμαρτία δίχως ρήξη
4. Αρτηρίτιδα (γίγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, πρωτοπαθής αγγείτιδα ΚΝΣ, δευτεροπαθής αγγείτιδα του ΚΝΣ)
5. Νόσος καρωτίδων ή σπονδυλικών αρτηριών (λόγω διαχωρισμού ή χειρουργικής παρέμβασης)
6. Κρανιακής φλεβικής διαταραχής
7. Άλλης οξείας ενδοκράνιας αρτηριακής διαταραχής (λόγω ενδοκράνιας ενδαρτηριακής παρέμβασης, αγγειογραφίας, συνδρόμου αναστρέψιμου εγκεφαλικού αγγειόσπασμου ή ενδοκράνιου αρτηριακού διαχωρισμού)
8. Χρόνια ενδοκράνια αγγειοπάθεια

9. Υποφυσιακή αποπληξία

3. Γ. Κεφαλαλγία λόγω μη αγγειακής ενδοκράνιας διαταραχής

Είναι αποτέλεσμα ενδοκράνιων διαταραχών όπως η αυξημένη ή η χαμηλή ενδοκράνια πίεση, η άσηπτη ενδοκράνια φλεγμονώδης διαδικασία (νευροσαρκοείδωση, άσηπτη μηνιγγίτιδα), νεοπλασία, ενδονωτιαία έγχυση, επιληπτική κρίση ή δυσπλασία Chiari τύπου 1 (8).

3. Δ. Κεφαλαλγία λόγω λήψης ουσιών ή λόγω απόσυρσης από αυτές

Διάφορες ουσίες μπορεί να προκαλέσουν κεφαλαλγία κατά τη λήψη ή την έκθεση σε αυτές. Τέτοιες ουσίες είναι το NO, οι αναστολείς φωσφοδιεστεράσης, το μονοξείδιο του άνθρακα, το αλκοόλ, η καφεΐνη, η ισταμίνη και το CGRP. Η απόσυρση από ουσίες όπως η καφεΐνη, τα οπιοειδή και τα οιστρογόνα μπορεί επίσης να προκαλέσει κεφαλαλγία (8).

Μια ιδιάζουσα μορφή κεφαλαλγίας από λήψη ουσιών είναι η κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών (Medication Overuse Headache, MOH). Η MOH ή rebound κεφαλαλγία είναι μία συχνή νευρολογική διαταραχή με σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη μίας επεισοδιακής κεφαλαλγίας σε χρόνια. Όπως προδιαθέτει το όνομα, η MOH προκύπτει από κατάχρηση αναλγητικών για την ανακούφιση προϋπάρχουσας κεφαλαλγίας. Συμβαίνει λοιπόν τυπικά σε ασθενείς που ήδη πάσχουν από κάποιο είδος κεφαλαλγίας, όπως η ημικρανία (80%) με την πλειοψηφία των υπολοίπων να πάσχουν από ΚΤΤ ή μετατραυματική κεφαλαλγία. Κατ' αυτόν τον τρόπο η αγωγή που χορηγείται στον ασθενή για ύφεση των συμπτωμάτων της πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας μετατρέπεται στην ίδια την αιτία της κεφαλαλγίας αυξάνοντας τη συχνότητα των επεισοδίων κεφαλαλγίας και την ανάγκη για αναλγητικά περαιτέρω. Είναι συχνότερη σε ηλικίες 30 ως 50 ετών και στις γυναίκες (53).

Όλα τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών και οι συνδυασμοί αυτών μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν κεφαλαλγία. Ακολουθούν τα φάρμακα που προκαλούν MOH κατά αύξουσα σειρά όσον αφορά την επίπτωση της MOH: CGRP ανταγωνιστές, NSAIDs, τριπτάνες, οπιοειδή, βαρβιτουρικά και συνδυασμοί αναλγητικών (54).

Για να γίνει η διάγνωση της MOH απαιτείται ενδελεχής αναζήτηση προηγούμενου ιστορικού πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας, λεπτομερές ιστορικό χρήσης αναλγητικών και κατάχρησης ουσιών.

Οι κεφαλαλγίες που βιώνουν οι ασθενείς έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά με την πρωτοπαθή κεφαλαλγία, αλλά πάσχουν από συχνότερα επεισόδια με μεγαλύτερη ένταση. Επιπλέον, η μετάβαση της επεισοδιακής πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας προς την ΜΟΗ είναι σταδιακή με τους ασθενείς να αναφέρουν προοδευτική αύξηση της συχνότητας και της έντασης της κεφαλαλγίας (55). Η διάγνωση της ΜΟΗ γίνεται με τη βοήθεια των κριτηρίων ICHD-3 (8):

- A. Κεφαλαλγία για 15 μέρες/ μήνα σε ασθενή με προϋπάρχουσα κεφαλαλγία
- B. Τακτική κατάχρηση ενός ή περισσότερων φαρμάκων για τουλάχιστον 3 μήνες για οξεία ή/ και συμπτωματική θεραπεία της κεφαλαλγίας
- C. Δεν υπάρχει πιο αρμοστή ICHD-3 διάγνωση

Τακτική ορίζεται η χρήση εργοταμίνης, τριπτάνης, οπιοειδών ή συνδυασμού αναλγητικών για τουλάχιστον 10 μέρες/ μήνα (ή για 15 μέρες/ μήνα για την παρακεταμόλη και τα ΜΣΑΦ) για τουλάχιστον 3 μήνες (8).

Συνοδά συμπτώματα που μπορεί να αναφέρουν οι ασθενείς είναι ευαισθησία στην περιοχή, αυξημένες ρινικές εκκρίσεις, δακρύρροια, ναυτία, έμετος και διάρροια. Η κλινική εξέταση δεν αποκαλύπτει κάποιο ιδιαίτερο νευρολογικό έλλειμμα ή σημείο.

Η αντιμετώπιση της ΜΟΗ συνοψίζεται στην αποτελεσματική προφύλαξη με εκπαίδευση του ασθενούς για την ορθή χρήση των αναλγητικών και στη διακοπή του υπεύθυνου αναλγητικού (56). Ταυτόχρονα, ξεκινά προφυλακτική αγωγή (β-blocker, CCB, TCA, αντιεπιληπτικά) και στενή παρακολούθηση του ασθενούς για την πρόληψη της υποτροπής. Επίσης, αν απαιτείται μπορεί να χορηγηθεί συμπτωματική αγωγή για την ανακούφιση από συμπτώματα απόσυρσης. Η χρήση του υπεύθυνου για την ΜΟΗ φαρμάκου είναι απαγορευμένη αλλά ΜΣΑΦ όπως η ναπροξένη, η ινδομεθακίνη και η κετορολόκη είναι αποτελεσματικά (57).

3. Ε. Κεφαλαλγία λόγω λοίμωξης

Οι συστηματικές λοιμώξεις τόσο από ιούς όσο και από βακτήρια είναι γνωστό ότι συχνά παρουσιάζουν κεφαλαλγία. Επιπλέον, ενδοκράνιες λοιμώξεις μπορούν επίσης να προκαλέσουν κεφαλαλγία, όπως η βακτηριακή ή ιογενής μηνιγγίτιδα ή/ και εγκεφαλίτιδα, η ενδοκράνια λοίμωξη από μύκητες ή παράσιτα και η εντοπισμένη λοίμωξη εγκεφάλου (8).

3. ΣΤ. Κεφαλαλγία λόγω διαταραχών της ομοιόστασης

Διαταραχές ομοιόστασης που μπορεί να προκαλέσουν κεφαλαλγία περιλαμβάνουν την υποξία ή/ και την υπερκαπνία, την αρτηριακή υπέρταση, τον υποθυρεοειδισμό, τη νηστεία και την καρδιακή κεφαλαλγία, δηλαδή κεφαλαλγία που συνοδεύει οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η καρδιακή κεφαλαλγία είναι συνήθως τουλάχιστον μέτριας έντασης, συνοδεύεται από ναυτία και αυξάνεται με τη δραστηριότητα και την ισχαιμία αλλά μειώνεται με τη χρήση νιτρογλυκερίνης και τη βελτίωση της ισχαιμίας (8).

3. Ι. Κεφαλαλγία λόγω παθήσεων του προσωπικού κρανίου, του αυχένα, των ματιών, των ώτων, της μύτης, των κόλπων, των οδόντων, του στόματος και άλλων δομών του κρανίου ή του αυχένα

Κεφάλαιο 4 Βελονισμός: Ιστορία και Μηχανισμοί Δράσης

4. Α. Σύντομη Αναδρομή της Ιστορίας του Βελονισμού

Ο βελονισμός είναι μία τεχνική κατά την οποία ο πάροχος υγείας εισάγει λεπτές βελόνες στο δέρμα με τελικό στόχο την αντιμετώπιση ορισμένων προβλημάτων υγείας. Η απαρχή του βελονισμού εντοπίζεται προ τουλάχιστον 2500 έτη ως ένα αναπόσπαστο κομμάτι της παραδοσιακής κινέζικης ιατρικής. Η πρώτη καταγραφή της χρήσης του βελονισμού εντοπίζεται στην Κίνα το 100 π. Χ., με το Shiji ή τα Αρχεία του Μεγάλου Ιστορικού που συγκεντρώνουν τις γνώσεις της εποχής για την πρακτική του βελονισμού. Ξεκινώντας από την Κίνα η πρακτική του βελονισμού μεταδόθηκε στις γειτονικές χώρες όπως το Βιετνάμ, την Κορέα και την Ιαπωνία όπου το 553 μ. Χ. οι Κινέζοι ενσωμάτωσαν τον βελονισμό στην καθιερωμένη ιατρική πρακτική και εκπαίδευση. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι βελόνες που χρησιμοποιούνταν την περίοδο αυτή ήταν παχύτερες και προκαλούσαν συχνότερα λοιμώξεις στα σημεία εισαγωγής. Σταδιακά ξεκίνησε η αποστείρωση των βελόνων με τη βοήθεια θερμότητας.

Στην Ευρώπη ο βελονισμός ξεκίνησε περίπου στα τέλη του 17^{ου} αιώνα. Το έργο De Acupuncture (1683) ήταν η πρώτη επαφή του ευρωπαϊκού υγειονομικού κόσμου με το βελονισμό και εισήγαγε το βελονισμό στην ευρωπαϊκή βιβλιογραφία. Τη σκυτάλη παρέλαβε το 1816 ο Louis Berlioz, πρωτοπόρος στην πρακτική του βελονισμού στην Ευρώπη. Η Αμερική και η Μεγάλη Βρετανία εν συνεχεία υιοθέτησαν το βελονισμό, αφήνοντας πίσω τις πνευματικές και μεταφυσικές πτυχές του, τοποθετώντας βελόνες στην πορεία νεύρων και στα trigger points κατά Travell, σε σημεία που αντικατοπτρίζουν κλασσικά σημεία βελονισμού της κινέζικης παραδοσιακής ιατρικής (58).

Στη σύγχρονη ιατρική, μετά τη δεκαετία του 1970 η χρήση του βελονισμού επεκτείνεται και γίνεται πιο δημοφιλής στους παρόχους υγείας. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει ότι ο βελονισμός χρησιμοποιείται σε 103 από 129 χώρες που εκθέτουν δεδομένα. Στις ΗΠΑ, αναφέρεται αύξηση των ασθενών που έλαβαν βελονισμό κατά 50% από το 2002 ως το 2012. Πλέον η συχνότερη ένδειξη βελονισμού είναι ο πόνος και πιο συγκεκριμένα η οσφυαλγία, η αρθραλγία και η αυχεναλγία (59).

4. Β. Πιθανοί Μηχανισμοί Δράσης του Βελονισμού στην Κεφαλαλγία

Ο βελονισμός, όπως αναφέρθηκε, έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση κεφαλαλγίας, με το μηχανισμό δράσης του όμως να είναι ακόμη άγνωστος. Πληθώρα μελετών προσπαθούν να εξηγήσουν την αποτελεσματικότητα του βελονισμού στην κεφαλαλγία με τη βοήθεια ζωικών μοντέλων. Οι πιο σημαντικοί προτεινόμενοι μηχανισμοί που θα αναπτυχθούν στη συνέχεια είναι ο ρόλος του βελονισμού στο μεταβολισμό των νευροπεπτιδίων, στη φλεγμονή και στο Descending Pain Modulatory System (DPMS).

Ο βελονισμός φάνηκε ότι μειώνει τη φλεγμονή των νευρώνων μειώνοντας την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από το τρίδυμο, την άνοση απάντηση των κυττάρων της σκληράς μήνιγγας και τα επίπεδα προφλεγμονώδων παραγόντων. Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν ότι ο βελονισμός στα σημεία GB20 και GB34 μείωσε τα επίπεδα CGRP, SP και PACAP στο πλάσμα των συμμετεχόντων (60). Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι τα επίπεδα CGRP στο αίμα, στους ιστούς του εγκεφάλου και στις μήνιγγες μειώθηκαν μετά το βελονισμό, εγείροντας ερωτήματα για πιθανή αξιοποίηση του βελονισμού είτε σε συνδυασμό με τα φάρμακα έναντι του CGRP ή του υποδοχέα του είτε σαν εναλλακτική αυτών σε ασθενείς που παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες (61).

Μετά την έκλυση των αγγειοδραστικών νευροπεπτιδίων ξεκινά η διαδικασία της τοπικού περιαγγειακού οιδήματος και φλεγμονής με την ενεργοποίηση μακροφάγων και την αποκοκκίωση των ιστιοκυττάρων στο επίπεδο των αγγείων της σκληράς μήνιγγας. Οι πρώτες ενδείξεις των μελετών από ζωικά μοντέλα αναφέρουν ότι ο ηλεκτροβελονισμός στα σημεία GB20 και GB34 οδήγησε σε μικρότερο αριθμό μακροφάγων και ιστιοκυττάρων στη σκληρά μήνιγγα και κατ' επέκταση μειωμένα επίπεδα προφλεγμονώδων κυτταροκινών και ισταμίνης που ευαισθητοποιούν τους μηνιγγικούς αλγοϋποδοχείς. Τέλος, ο ηλεκτροβελονισμός φαίνεται ότι παρεμβάλλεται και στο επόμενο στάδιο της φλεγμονής, μειώνοντας και τους φλεγμονώδεις παράγοντες όπως η IL-6 και ο TNF-α (62).

Το DPMS είναι η δεύτερη σημαντική συνιστώσα που πιθανώς εντοπίζεται η δράση του βελονισμού. Το DPMS συμπεριλαμβάνει την Periaqueductal Grey matter (PAG) και τις κατιούσες ίνες της προς την Rostroventromedial Medulla (RVM). Η PAG είναι η σημαντικότερη περιοχή για την κατιούσα ρύθμιση του πόνου και ελέγχει την αναλγησία με τη βοήθεια της

έκλυσης ενδογενών οπιοειδών. Κατά την ημικρανία, οι διασυνδέσεις της PAG με τις υπόλοιπες περιοχές του DPMS είναι μειωμένες με αποτέλεσμα την απορρύθμιση της ομοιόστασης των κεντρομόλων αλγεινών ερεθισμάτων. Ο Li και οι συνεργάτες παρατήρησαν ότι οι διασυνδέσεις αυτές ομαλοποιήθηκαν μετά από θεραπεία βελονισμού διάρκειας τεσσάρων εβδομάδων με τους ασθενείς να παρουσιάζουν βελτίωση της έντασης της ημικρανίας. Ο συνδυασμός των παραπάνω με την έντονη παρουσία υποδοχέων οπιοειδών στους πυρήνες του DPMS γεννά την υπόθεση ότι ο βελονισμός μειώνει τα συμπτώματα της ημικρανίας μέσω του ενδογενούς συστήματος των οπιοειδών του DPMS (63). Καταληκτικά, σε πρόσφατες μελέτες αναφέρεται ότι η χορήγηση ναλοξόνης δεν αναστρέφει πλήρως το αναλγητικό αποτέλεσμα και οι ερευνητές στρέφονται προς το ενδοκανναβινοειδές σύστημα για την εξήγηση του αναλγητικού αποτελέσματος του βελονισμού ή προς την ανακάλυψη ενός καινούριου μονοπατιού αναλγησίας που μπορεί να γίνει ο στόχος της θεραπείας του πόνου στο μέλλον (64).

Ειδικό Μέρος (Κλινική Μελέτη)

Κεφάλαιο 5 Μεθοδολογία

5. Α. Στόχος μελέτης

Η κεφαλαλγία είναι ένα συχνά βασανιστικό σύμπτωμα με μεγάλη επιβάρυνση για το άτομο που πάσχει. Συχνά βιώνεται από νεαρά άτομα παραγωγικής ηλικίας οπότε προκαλεί και μεγάλη οικονομική επιβάρυνση. Παράλληλα, η πρώτη γραμμή για τη διαχείριση των ασθενών αυτών είναι η φαρμακευτική αγωγή, η οποία βέβαια φέρει ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ ενέχει ο κίνδυνος εμφάνισης κεφαλαλγίας από κατάχρηση αναλγητικών.

Σκόπιμη είναι λοιπόν η μελέτη της αποτελεσματικότητας του βελονισμού στην ανακούφιση των ασθενών με κεφαλαλγία που επισκέπτονται το ιατρείο πόνου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Θα απαντηθούν τα εξής ερωτήματα: Βελτιώθηκε η κεφαλαλγία των ασθενών μετά το βελονισμό; Υπήρξε μείωση της συχνότητας των κεφαλαλγιών; Υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες, ποιές ήταν και πόσο συχνές ήταν αυτές;

5. Β. Κριτήρια ένταξης ασθενών

Στην αναδρομική αυτή μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς του Ιατρείου Πόνου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας το χρονικό διάστημα 2017 με 2023. Το Ιατρείο Πόνου του νοσοκομείου λειτουργεί δύο φορές την εβδομάδα στην Αναισθησιολογική Κλινική του Νοσοκομείου. Τέσσερις αναισθησιολόγοι με μακρά εμπειρία στην αντιμετώπιση του Χρόνιου Πόνου επανδρώνουν το ιατρείο αυτό με τη βοήθεια ενός νοσηλευτή και των ειδικευόμενων του τμήματος.

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη συγκεκριμένη μελέτη πρέπει να πληρούν τα εξής κριτήρια:

1. Ηλικία τουλάχιστον τα 18 έτη
2. Πόνος μέτριος ως σοβαρός (NRS στην είσοδο τουλάχιστον 4)
3. Ασθενείς με διαγνωσμένη πρωτοπαθή κεφαλαλγία, τα είδη δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας έχουν αποκλειστεί

4. Τουλάχιστον 4 συνεδρίες βελονισμού και 1 μήνας παρακολούθησης στο ιατρείο πόνου

5. Γ. Σχεδιασμός

Καταγράφηκε η ηλικία, η αιτία προσέλευσης, το NRS κατά την είσοδο, κατά την 4^η συνεδρία βελονισμού (δηλαδή εντός 1 μήνα από την έναρξη των συνεδριών) και κατά τη λήξη των συνεδριών και η συχνότητα των επεισοδίων κεφαλαλγίας στην είσοδο και τη λήξη των συνεδριών. Επιπλέον, αναζητήθηκαν τυχόν συνοδά συμπτώματα ή πιθανή επιπλέον αναλγητική ή μη αγωγή που λαμβάνουν. Επίσης, όσον αφορά τη διαδικασία του βελονισμού, έγινε καταγραφή του πρωτοκόλλου βελονισμού, του αριθμού των βελόνων, του χρόνου διατήρησης τους, του αριθμού των συνεδριών και της συχνότητας του βελονισμού και των επιπλοκών.

5. Δ. Στατιστική Ανάλυση

Έγινε περιγραφική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης. Αξιοποιήθηκαν παραμετρικές μέθοδοι για την περιγραφή συνεχών μεταβλητών (ηλικία, NRS εισαγωγής και λήξης), ενώ για τη σύγκριση αυτών χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test. Το διάστημα εμπιστοσύνης ορίζεται στο 95% ($p < 0.05$).

Κεφάλαιο 6 Αποτελέσματα

Έγινε συλλογή 69 ασθενών που επισκέφθηκαν το ιατρείο αμιγώς για κεφαλαλγία. Εξ αυτών τα 42 πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Έντεκα άτομα αποκλείστηκαν λόγω περιορισμένων συνεδριών (<4 συνεδρίες) και 16 άτομα αποκλείστηκαν καθώς διαγνώστηκαν με δευτεροπαθές αίτιο κεφαλαλγίας.

Οι ασθενείς που προσέρχονται στο Ιατρείο Πόνου του ΠΓΝΛ με κεφαλαλγία λαμβάνουν ένα συνδυασμό δύο μεθόδων βελονισμού, καθώς τοποθετούνται βελόνες τόσο σε κλασσικά σημεία βελονισμού της Κινέζικης ιατρικής αλλά και σε trigger point που χαρακτηρίζουν τη Δυτική Ιατρική. Κάθε ασθενής προσέρχεται στο ιατρείο πόνου για μία συνεδρία την εβδομάδα για 10 εβδομάδες, με τον κύκλο των συνεδριών να μπορεί να επαναληφθεί συνήθως σε δύο με τρεις μήνες ανάλογα με την κλινική του εικόνα.

Οι βελόνες που χρησιμοποιούνται είναι μίας χρήσης από ανοξείδωτο ατσάλι, φέρουν μεταλλική λαβή σε σχήμα ελατηρίου και έχουν μήκος 25mm. Τοποθετούνται το πολύ 20 βελόνες ανά ασθενή, με μηχανικό ερεθισμό του δέρματος που επιτυγχάνεται με περιστροφή της βελόνας κατά την είσοδο και κατά την αφαίρεσή της. Η τοποθέτηση των βελόνων γίνεται από πιστοποιημένο και πεπειραμένο ιατρικό προσωπικό της αναισθησιολογικής κλινικής ή από ειδικευόμενους αναισθησιολογίας υπό την επίβλεψη των ανωτέρω ενώ οι βελόνες αφαιρούνται με περιστροφική κίνηση μετά από 20 λεπτά από το ιατρικό ή το νοσηλευτικό προσωπικό. Πρόσφατα στο ιατρείο ξεκίνησε ο συνδυασμός του βελονισμού με τη μουσικοθεραπεία, το δείγμα βέβαια της παρούσας μελέτης δεν έλαβε το συνδυασμό αυτό.

Ακολουθούν τα σημεία που τοποθετούνται οι βελόνες. Ένα cup αντιστοιχεί στο πλάτος του αντίχειρα του ασθενούς:

Απομακρυσμένα σημεία (αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση)

1. Liver 3 (LIV 3 ή Taichong): στη ράχη του άκρου ποδός, στην εσοχή επί τα εντός του πρώτου μετατάρσιου διαστήματος.
2. Large Intestine 4 (LI 4 ή Hegu): στη ράχη της άκρας χείρας, μεταξύ του 1^{ου} και 2^{ου} μετακάρπιου οστού, στο ύψος της μεσότητας του 2^{ου} μετακάρπιου. Ο συνδυασμός των

δύο παραπάνω σημείων αμφοτερόπλευρα ονομάζεται The Four Gates στην κινεζική ιατρική και θεωρείται εξαιρετικό αναλγητικό.

3. Triple Warmer 5 (TW 5 ή Waiguan): στη ραχιαία επιφάνεια του πήχη, στο μέσο του μεσόστεου μεταξύ της κερκίδας και της ωλένης, 2 cun προς τον καρπό.
4. Gall Bladder 41 (GB 41 ή Zulingqi): στην έξω επιφάνεια της ράχης του άκρου ποδός, εγγύς της 4^{ης} μεταταρσοφαλαγγικής άρθρωσης, στην εσοχή επί τα εκτός του τένοντα του εκτείνοντα του μικρού δακτύλου.

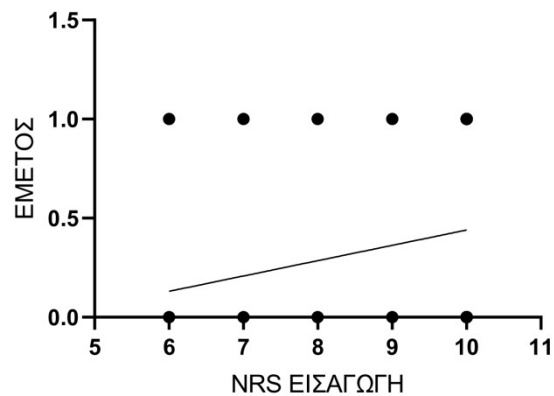
Τοπικά σημεία (αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση)

1. Gall Bladder 4 (GB 4 ή Hanyan): στον κρόταφο του τριχωτού της κεφαλής.
2. Gall Bladder 8 (GB 8 ή Shuaigu): ακριβώς πάνω από την κορυφή του αυτιού, 1.5 cun πάνω από το TW 20.
3. Gall Bladder 14 (GB 14 ή Yangbai): στο μέτωπο, ακριβώς πάνω από τον οφθαλμό, 1 cun άνωθεν του φρυδιού (για μετωπιαία κεφαλαλγία).
4. Gall Bladder 20 (GB 20 ή Fengchi): στον αυχένα ακριβώς κάτω από το ινίο, στην εσοχή μεταξύ των ανώτερων ορίων του στερνοκλειδομαστοειδούς και του τραπεζοειδούς μυός.
5. Urinary Bladder 10 (UB 10 ή Tianzhu): στον αυχένα ακριβώς κάτω από το ινίο, στο έξω χείλος του τραπεζοειδούς μυός, 1.3 cun από τη μέση γραμμή (για ινιακή κεφαλαλγία).
6. Triple Warmer 17 (TW 17 ή Yifeng): πίσω από το λοβό του αυτιού στην εσοχή μεταξύ της γωνίας της κάτω γνάθου και της μαστοειδούς απόφυσης.
7. Triple Warmer 20 (TW 20 ή Jiaosun): ακριβώς πάνω από την κορυφή του αυτιού εντός του τριχωτού της κεφαλής.

Το παρόν δείγμα αποτελείται από κατά μεγάλη πλειοψηφία γυναίκες (n=37, 88,1%), ηλικίας κατά μέσο όρο 49 ετών (95%, ± 2.874). Συχνότερη αιτία της κεφαλαλγίας ήταν η ημικρανία (n=35, 83,3%). Συμπτώματα που συνόδευαν την κεφαλαλγία ήταν η ναυτία, ο έμετος, η φωτοφοβία, η φωνοφοβία, ενώ 3 ασθενείς με ημικρανία παρουσίαζαν αύρα με οπτικά συμπτώματα. Η αντίστοιχη συχνότητα και το ποσοστό εμφάνισης παρατίθεται στον Πίνακα 1. Επιπλέον, φαίνεται πως η εμφάνιση εμέτου είναι ανάλογη του NRS κατά την εισαγωγή, η συσχέτιση αυτή παρατίθεται στο Διάγραμμα 1.

Πίνακας 1. Συνοδά Συμπτώματα της Κεφαλαλγίας

Σύμπτωμα	Αριθμός (n=42)	Ποσοστό (100%)
Ναυτία	14	33,33%
Έμετος	14	33,33%
Φωτοφοβία	14	33,33%
Φωνοφοβία	11	26,2%

Διάγραμμα 1. Συσχέτιση μεταξύ NRS εισαγωγής και εμέτου

Τα φάρμακα και η αντίστοιχη συχνότητα λήψης τους παρατίθεται στον Πίνακα 2. Τα συγκεκριμένα σκευάσματα λαμβάνονταν ήδη από τους ασθενείς και δεν έγινε διακοπή τους. Ορισμένοι ασθενείς (n=14, 33,33%) λάμβαναν ήδη προφυλακτική αγωγή για την κεφαλαλγία.

Πίνακας 2. Προϋπάρχουσα Φαρμακευτική Αγωγή

Φάρμακο	Αριθμός (n=42)	Ποσοστό (100%)
Παρακεταμόλη	12	28,57%
ΜΣΑΦ	12	28,57%
Οπιοειδή	9	21,42%
Τριπτάνες	19	45,23%

Αναφορικά με τη συχνότητα των κεφαλαλγιών οι ασθενείς εμφάνιζαν κατά μέσο όρο 12,17 ημέρες με κεφαλαλγία (95% CI, ± 2.592). Εκ των ασθενών με ημικρανία (n=35), οι 13 (37,1%)

πληρούσαν τα κριτήρια της χρόνιας ημικρανίας και αντίστοιχα εκ των ασθενών με ΚΤΤ (n=7), οι 2 (28,6%) εμφάνιζαν χρόνια ΚΤΤ.

Στον παρακάτω Πίνακα (Πίνακας 3) παρατίθενται οι μέσοι όροι των NRS κατά την προσέλευση, κατά τον πρώτο μήνα παρακολούθησης και με το τέλος των συνεδριών βελονισμού.

Πίνακας 3. Μέσοι Όροι NRS

	Μέσος Όρος	Αριθμός (n)	SD	SEM
NRS ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8.62	42	1.413	0.218
NRS ΜΗΝΑΣ	6.29	42	2.052	0.317
NRS ΛΗΞΗ	5.48	42	2.233	0.345

Με τη βοήθεια του t-test παρατηρείται αρχική μείωση του NRS κατά τον πρώτο μήνα και μεγαλύτερη, στατιστικά σημαντική μείωση του NRS με το τέλος των συνεδριών βελονισμού. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στους παρακάτω Πίνακες 4 και 5 και στο Διάγραμμα 2.

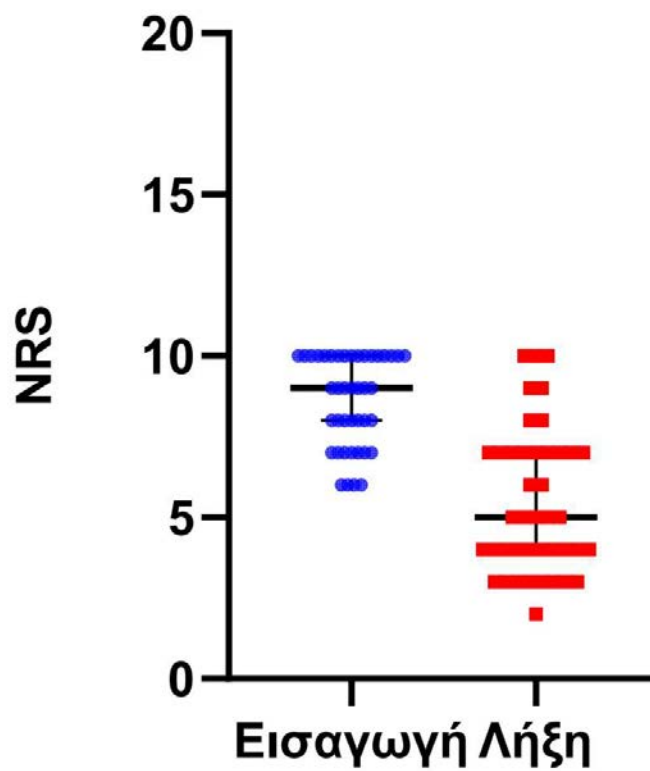
Πίνακας 4. Συσχέτιση

		N	Correlation	Sig.
Σύγκριση 1	NRS ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΜΗΝΑΣ	42	0,619	.000
Σύγκριση 2	NRS ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΛΗΞΗ	42	0,654	.000

Πίνακας 5. Student's t-test

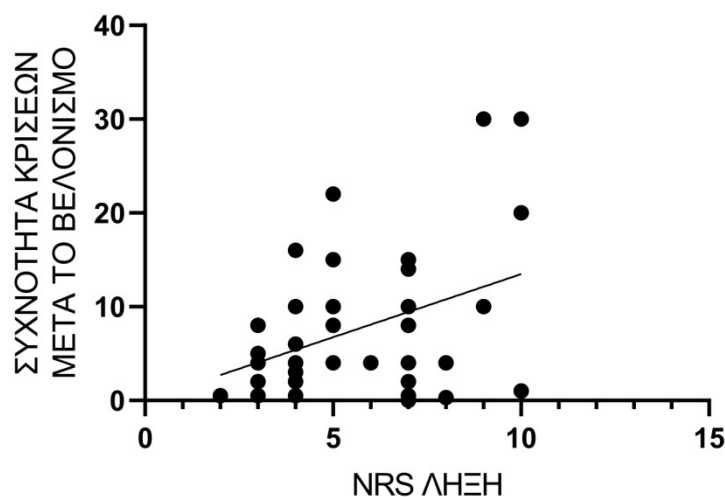
		Μέσος Όρος	SD	SEM	95% CI		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Σύγκριση 1	NRS ΕΙΣΑΓΩΓΗ	2.333	1.618	0.250	1.829	2.838	9.346	41	.000
	NRS ΜΗΝΑΣ								
Σύγκριση 2	NRS ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3.143	1.690	0.261	2.616	3.670	12.05	41	.000
	NRS ΛΗΞΗ								

Διάγραμμα 2: Scatter Plot για τα NRS κατά την εισαγωγή και τη λήξη



Αν και δε φάνηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση στην συχνότητα των επεισοδίων κεφαλαλγίας μετά τις συνεδρίες του βελονισμού, παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα των επεισοδίων αυτών είναι ανάλογη του NRS κατά τη λήξη των συνεδριών. Η συσχέτιση αυτή φαίνεται στο παρακάτω Διάγραμμα 3.

Διάγραμμα 3. Scatter Plot για τη συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας των κρίσεων και το NRS κατά τη λήξη των συνεδριών



Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά τη διενέργεια των συνεδριών βελονισμού παρατηρήθηκε ένα βαγοτονικό επεισόδιο με απώλεια αισθήσεων. Η ασθενής ανένηψε γρήγορα και συνέχισε κανονικά στις υπόλοιπες συνεδρίες βελονισμού.

Κεφάλαιο 7 Συζήτηση

Οι κεφαλαλγίες είναι ένα συχνό σύμπτωμα των ασθενών του ιατρείου πόνου, με την πλειοψηφία των ασθενών να είναι γυναίκες παραγωγικής ηλικίας. Οι περισσότεροι ασθενείς αναζήτησαν το ιατρείο πόνου λόγω της αρνητικής επίδρασης που είχε η κεφαλαλγία στην καθημερινότητά τους και προτίμησαν το βελονισμό ως μια συμπληρωματική θεραπεία για την αντιμετώπιση αυτής. Συνολικά, η μελέτη έδειξε ότι ο βελονισμός απέδωσε στη μείωση του NRS των ασθενών με κεφαλαλγία ακόμη και εντός ενός μήνα από την έναρξη των συνεδριών δίχως να παρατηρηθούν μείζονα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Πιο σύγχρονες meta-analyses συνηγορούν των αποτελεσμάτων, υποδεικνύοντας την υπεροχή του βελονισμού σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή στην αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας. Σε μια πρόσφατη meta-analysis (2023) των Wang et al. για την οξεία αντιμετώπιση της ημικρανίας, από 21 RCTs με 1926 ασθενείς. Ο αληθής βελονισμός μείωσε τη συχνότητα της κεφαλαλγίας, την ένταση της κεφαλαλγίας και βελτίωσε ακόμη τα συνοδά συμπτώματα. Αντιπαραβάλλοντας το βελονισμό σε συνδυασμό με τη φαρμακοθεραπεία και την ίδια φαρμακοθεραπεία, αν και δε φάνηκε διαφορά στη συχνότητα των κεφαλαλγιών ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες, έδειξε όμως μείωση της έντασης της κεφαλαλγίας και επαυξημένη βελτίωση της έντασης της κεφαλαλγίας. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στη σύγκριση μεταξύ του βελονισμού και της φαρμακοθεραπείας κατά μόνας, όπου φάνηκε βελτίωση της έντασης της ημικρανίας, δεν φάνηκε όμως διαφορά όσον αφορά τη συχνότητα της κεφαλαλγίας και τα ανεπιθύμητα συμβάντα (65).

Σε πολλές μελέτες που αφορούν την ημικρανία, ο βελονισμός φαίνεται να υπερέχει του ψευδούς βελονισμού (sham) ενώ φαίνεται τουλάχιστον ισάξιος της προφυλακτικής αγωγής για την κεφαλαλγία. Σε ένα σημαντικό systematic review του 2016 συμπεριλήφθησαν 4985 ασθενείς και διαχωρίστηκαν σε 4 ομάδες, ομάδα δίχως βελονισμό, ομάδα με sham βελονισμό, ομάδα με αληθή βελονισμό και ομάδα με προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή. Σε σχέση με την ομάδα δίχως βελονισμό, ο βελονισμός αποδείχθηκε ότι προκαλεί μέτρια μείωση στη συχνότητα της κεφαλαλγίας, τουλάχιστον 50% μείωση της συχνότητας στο 41% των ασθενών και NNT του 4 (4 μελέτες), ενώ σε μία μελέτη αποδείχθηκε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική διαφορά ακόμη και 12 μήνες μετά. Ταυτόχρονα, ο αληθής βελονισμός συγκρίθηκε με τον sham βελονισμό και αποδείχθηκε ότι ο αληθής βελονισμός είχε μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της συχνότητας της κεφαλαλγίας τουλάχιστον στο μισό τόσο άμεσα μετά

τη θεραπεία στο 50% των ασθενών (12 μελέτες, 1646 ασθενείς) αλλά και 12 μήνες μετά στο 53% των ασθενών (10 μελέτες, 1534 ασθενείς) (vs. 41% και 42% για τον sham βελονισμό). Σε σχέση με την προφυλακτική θεραπεία, ο βελονισμός μείωσε στατιστικά σημαντικά τη συχνότητα της κεφαλαλγίας στο μισό στο 57% των ασθενών τρεις μήνες μετά τη θεραπεία (46% για την προφυλακτική αγωγή). Παρά ταύτα δεν διατηρήθηκε σημαντική μείωση σε σχέση με την προφυλακτική αγωγή έξι μήνες μετά (μείωση της συχνότητας στο 59% των ασθενών για το βελονισμό, 54% για τη φαρμακευτική αγωγή). Τέλος, οι ασθενείς υπό αγωγή εγκατέλειψαν τη μελέτη λόγω παρενεργειών συχνότερα σε σχέση με την προφυλακτική αγωγή (OR 0.27). Με το συγκεκριμένο systematic review φαίνεται ότι ο βελονισμός είναι αποτελεσματικός στη μείωση της συχνότητας των κεφαλαλγιών σε ασθενείς με ημικρανία, ενώ φαίνεται ανώτερος του sham βελονισμού και τουλάχιστον εφάμιλλος προφυλακτικής αγωγής (66).

Οι Naguit et al., σε μία συστηματική ανασκόπηση (2022) 15 κλινικών μελετών με 2056 συμμετέχοντες με ημικρανία συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του βελονισμού με το sham βελονισμό και με τη φαρμακοθεραπεία. Στη σύγκριση με τη φαρμακοθεραπεία, ο βελονισμός κρίθηκε ανώτερος της τοπιραμάτης μειώνοντας τις ημέρες κεφαλαλγίας, ενώ μειώνει το VAS score περισσότερο σε σχέση με το βαλπροϊκό και τη botulinum τοξίνη. Επιπλέον, σε σύγκριση με το sham βελονισμό, ο αληθής βελονισμός απέδωσε μεγαλύτερη μείωση στην συχνότητα και την ένταση των κεφαλαλγιών. Σε 10 εκ των 15 μελετών παρατηρήθηκαν τοπικές ανεπιθύμητες δράσεις όπως αιμορραγία, εκχύμωση, αδυναμία κάτω άκρου, αιμάτωμα, άλγος και παραισθησίες, ενώ παρατηρήθηκε και μία απώλεια συνείδησης με ζάλη και εφίδρωση. Στους ασθενείς της παρούσας μελέτης παρατηρήθηκε ένα βαγοτονικό επεισόδιο, ενώ, αν και δεν έγινε καταγραφή τοπικών ανεπιθύμητων δράσεων, συχνότερα στο ιατρείο του ΠΓΝΛ παρατηρείται περιορισμένη αιμορραγία στα σημεία βελονισμού ιδίως σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φάρμακα (67).

Ένα σημείο ενδιαφέροντος από νέους ασθενείς που προσέρχονται στο ιατρείο πόνου για ημικρανία είναι η διάρκεια της ανακούφισης που προσφέρει ο βελονισμός μετά το τέλος των συνεδριών. Από την εμπειρία του ιατρείου πόνου και της παρούσας μελέτης, οι περισσότεροι ασθενείς στο τελευταίο follow-up δήλωσαν διάρκεια ανακούφισης στους 3-4 μήνες μετά την τελευταία συνεδρία. Στη μελέτη του Giannini et al. δε φάνηκε διαφορά μεταξύ του βελονισμού και της βέλτιστης προφυλακτικής αγωγής για την ημικρανία, με το αποτέλεσμα αυτό να διαρκεί

για 6 μήνες μετά την αγωγή. Αξίζει λοιπόν περαιτέρω έρευνα πάνω στο κομμάτι της διάρκειας της ανακούφισης και για το πότε πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος συνεδριών βελονισμού για τη βέλτιστη φροντίδα των πασχόντων (68).

Σε μία ενημέρωση του Cochrane Library (2016) για την KTT, συμπεριλήφθηκαν δύο μελέτες υψηλής ποιότητας που συνέκριναν την επίδραση του βελονισμού με τη συνήθη θεραπεία. Ο βελονισμός οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό συμμετεχόντων με μείωση συχνότητας κεφαλαλγίας τουλάχιστον 50% σε σχέση με τη θεραπεία ρουτίνας. Επτά ακόμη μελέτες μέτριας ποιότητας που συμπεριλήφθηκαν επέφεραν παρόμοια αποτελέσματα, με μείωση της συχνότητας 50% στο 51% των ασθενών, η οποία διατηρήθηκε ακόμη και έξι μήνες μετά. Τέλος, πτωχής ποιότητας ήταν τα δεδομένα μελετών που συνέκριναν το βελονισμό με τη φυσιοθεραπεία, το μασάζ ή την άσκηση (69). Μια πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και meta-analysis (30 RCTs, 2722 ασθενείς) έδειξε ότι ο βελονισμός, είτε κατά μόνος είτε σε συνδυασμό με την τυπική αγωγή ή με τη βοτανοθεραπεία ήταν πιο αποτελεσματικός από την τυπική αγωγή, όπως ήταν και άλλες μέθοδοι βελονισμού (ηλεκτροβελονισμός, βελονισμός κεφαλής, βεντούζες). Μεγαλύτερο όφελος στη μείωση του VAS έδειξε ο συνδυασμός του βελονισμού με την τυπική αγωγή δίχως όμως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τη μείωση της συχνότητας. Μικρός αριθμός μελετών όμως συμπεριέλαβαν την καταγραφή ανεπιθύμητων συμβάντων (70).

Παρά τη μακρά πορεία του βελονισμού στην κινέζικη όσο και τη δυτική ιατρική και τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα μελετών, ο βελονισμός παραμένει ένα δύσκολο πεδίο για τους μελετητές. Ακόμα και σε πρόσφατες μελέτες, λείπουν εμπεριστατωμένα και προκαθορισμένα πρότυπα καταγραφής των παρεμβάσεων που έγιναν στους ασθενείς, τόσο στις ομάδες που έλαβαν αληθή όσο και στις ομάδες που έλαβαν sham βελονισμό (71), με αποτέλεσμα μελέτες με μεγάλη ετερογένεια και φτωχή ποιότητα δεδομένων. Λύση στο πρόβλημα αυτό δίνουν οι κατευθυντήριες οδηγίες STRICTA (STandards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture) τις οποίες ακολούθησε και η παρούσα μελέτη με κάποιους όμως περιορισμούς, που αφορούν κυρίως τον αριθμό συνεδριών του βελονισμού, ο οποίος δεν ήταν σταθερός. Ορισμένοι ασθενείς επανέρχονταν στο ιατρείο και πέραν της 10^{ης} συνεδρίας βελονισμού για νέους κύκλους συνεδριών ενώ άλλοι ασθενείς διέκοπταν την παρακολούθησή τους πριν την ολοκλήρωση των 10 συνεδριών. Οι οδηγίες STRICTA παρέχουν τη βάση για την δημιουργία

μελετών του βελονισμού με πιο ξεκάθαρα και επαναλήψιμα αποτελέσματα, πιο προσβάσιμα για την ιατρική και ερευνητική κοινότητα.

Τα αποτελέσματα της παρούσας αναδρομικής μελέτης πρέπει να κρίνονται με προσοχή καθώς υφίστανται κάποιοι περιορισμοί κατά τον σχεδιασμό. Πέραν των ανωτέρω, η παρατήρηση ασθενών της μελέτης ξεκίνησε επί της πανδημίας του COVID-19 όπου το ιατρείο υπολειτουργούσε για να μην εκτεθούν οι ασθενείς και το προσωπικό στον ιό. Κατά αυτόν τον τρόπο, πολλοί ασθενείς σταμάτησαν την παρακολούθησή τους κατά την πανδημία και ο αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν μικρός. Επιπλέον, όσον αφορά τα είδη πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας, δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά αθροιστικής κεφαλαλγίας, πιθανά λόγω της σπανιότητας της νόσου και του μικρού δείγματος. Επιπλέον, θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν scores για την εκτίμηση της κεφαλαλγίας, όπως το HIT-6 ή το MIDAS για την ημικρανία.

Συμπερασματικά, ιδιαίτερα σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος του CGRP στην παθογένεια των ανωτέρω κεφαλαλγιών και το επιστημονικό ενδιαφέρον στρέφεται στις καινούργιες θεραπείες που στοχεύουν το συγκεκριμένο μόριο. Ο βελονισμός, όπως είδαμε, μειώνει τα επίπεδα των νευροπεπτιδίων που εκλύονται από την ενεργοποίηση του τριδύμου και μπορεί να γίνει ένας συμπληρωματικός παράγοντας της anti-CGRP αγωγής. Παράλληλα, φάνηκε ότι επαναφέρει τις διασυνδέσεις του κατιόντος συστήματος ρύθμισης του πόνου στο φυσιολογικό μειώνοντας την κεντρική ευαισθητοποίηση μετά από ένα μήνα βελονισμού. Τα ευρήματα αυτά μπορεί να εξηγούν τα αποτελέσματα και της δικής μας μελέτης όπου παρατηρήθηκε μείωση του NRS ακόμη και όταν οι ασθενείς συμμετείχαν σε συνεδρίες βελονισμού μόνο για ένα μήνα.

Κεφάλαιο 8: Συμπεράσματα

Στην παραπάνω μελέτη αρχικά έγινε μία αναλυτική καταγραφή των ειδών κεφαλαλγίας με έμφαση στην παθοφυσιολογία των πιο σημαντικών κεφαλαλγιών (ημικρανία, κεφαλαλγία τύπου τάσεως και αθροιστική κεφαλαλγία) και στην προτεινόμενη από τη βιβλιογραφία θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Η αναδρομική μελέτη ανέδειξε ότι ο βελονισμός βοηθά στη μείωση του άλγους στους ασθενείς που προσέρχονται στο Ιατρείο Πόνου με κεφαλαλγία ακόμα και μετά τις πρώτες τέσσερις συνεδρίες. Παράλληλα, αν και δεν οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας της κεφαλαλγίας, η συχνότητα των κεφαλαλγιών είναι ανάλογη της μειούμενης έντασης της κεφαλαλγίας. Τέλος, καταγράφηκε μόνο ένα επεισόδιο απώλειας αισθήσεων, με τον ασθενή να επανέρχεται γρήγορα.

Ο βελονισμός λοιπόν βοήθησε με ασφάλεια τους ασθενείς τους ιατρείου μας να μετριάσουν την κεφαλαλγία από την οποία έπασχαν. Ενδιαφέρον θα παρουσίαζε η χρήση του συνδυασμού του βελονισμού με τους anti-CGRP παράγοντες και η σύγκριση μεταξύ αυτού με το βελονισμό και τους anti-CGRP κατά μόνας.

Βιβλιογραφία

1. Friedman AP. The headache in history, literature, and legend. Bull N Y Acad Med. (1972)
2. Jones J. Great pains: famous people with headaches. Cephalalgia. (1999)
3. Silberstein SD, Young WB. Migraine and Other Headaches. New York, NY: Demos Medical Publishing
4. Parastoo A., Somayeh Kazeminasab Migraine: A Review on its History, Global Epidemiology, Risk Factors and Comorbidities Front Neurol. 2021
5. Trompoukis C, Vadikolias K. The “byzantine classification” of headache disorders. Headache J Head Face Pain. (2007)
6. Noreen N, Sadia L. Is Acupuncture Safe and Effective Treatment for Migraine? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Cureus 2022
7. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd Edition Butterworth 1990
8. International Headache Society, International Classification of Headache Disorders 3rd Edition, Cephalalgia 2018
9. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. Cephalalgia 1995
10. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. Am J Epidemiol. 1991
11. Jan Hoffmann, Serapio M Baca, Simon Akerman Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2017
12. Andrew F. Russo Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): A New Target for Migraine, Annual Reviews Pharmacol. Toxicol. 2015
13. Liesl N Close, Sajede Eftekhari, Andrew F Russo Cortical spreading depression as a site of origin for migraine: Role of CGRP, Cephalalgia 2018
14. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, et al. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. Nature 1985
15. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. Ann Neurol 1988

16. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993
17. L H Lassen , P A Haderslev, V B Jacobsen, H K Iversen, B Sperling, J Olesen CGRP may play a causative role in migraine *Cephalalgia* 2002
18. Tessa de Vries, Carlos M Villalón, Antoinette MaassenVanDenBrink Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans
19. Peroutka SJ. Dopamine and migraine. *Neurology*. 1997
20. Devoto M, Lozito A, Staffa G, D'Alessandro R, Sacquegna T, Romeo G. Segregation analysis of migraine in 128 families. *Cephalalgia*. 1986
21. C Wöber, W Brannath, K Schmidt, M Kapitan, E Rudel, P Wessely, C Wöber-Bingöl Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study, *Cephalalgia* 2007
22. Faisal Mohammad Amin, Stavroula Aristeidou The association between migraine and physical exercise 2018 *J Headache Pain*
23. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Goadsby PJ, Charles A. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology*. 2012
24. van Dongen RM, Haan J. Symptoms related to the visual system in migraine. *F1000Res*. 2019
25. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, Alexander WJ, Spruill SE, Barrett PS, Lener SE. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA*. 2007
26. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, Szegedi A. Ubrogepant for the Treatment of Migraine. *N Engl J Med*. 2019
27. Tfelt-Hansen PC. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2013
28. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, et al. (2007) The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*

29. Bendtsen L, Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: mechanisms. *Handb Clin Neurol*. 2010
30. Bezov D, Ashina S, Jensen R, Bendtsen L. Pain perception studies in tension-type headache. *Headache*. 2011
31. Garza I, Robertson CE, Smith JH, Whealy MA. Headache and other craniofacial pain. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ. *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022
32. Martin V, Elkind A. Diagnosis and classification of primary headache disorders. In: *Standards of care for headache diagnosis and treatment*. Chicago (IL): National Headache Foundation; 2004
33. Nihir Shah, Sajid Hameed *Muscle Contraction Tension Headache* 2023
34. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010
35. Schaffer JT, Hunter BR, Ball KM, Weaver CS. Noninvasive sphenopalatine ganglion block for acute headache in the emergency department: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2015
36. Leone M, Russell MB, Rigamonti A, Attanasio A, Grazzi L, D'Amico D, Usai S, Bussone G. Increased familial risk of cluster headache. *Neurology*. 2001
37. Drummond PD. Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. *Cephalalgia*. 2006
38. Shin YW, Park HJ, Shim JY, Oh MJ, Kim M. Seasonal Variation, Cranial Autonomic Symptoms, and Functional Disability in Migraine: A Questionnaire-Based Study in Tertiary Care. *Headache*. 2015
39. Akerman S, Holland PR, Summ O, Lasalandra MP, Goadsby PJ. A translational in vivo model of trigeminal autonomic cephalalgias: therapeutic characterization. *Brain*. 2012
40. Sharon A. Kandel, Pujyitha Mandiga *Cluster Headache* StatPearls 2023
41. Giraud P, Chauvet S. Cluster headache during pregnancy: case report and literature review. *Headache*. 2009
42. Obermann M, Holle D, Naegel S, Burmeister J, Diener HC. Pharmacotherapy options for cluster headache. *Expert Opin Pharmacother*. 2015

43. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ., EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol*. 2006
44. Beck E, Sieber WJ, Trejo R. Management of cluster headache. *Am Fam Physician*. 2005
45. Joel R Saper 1, Jack Klapper, Ninan T Mathew, Alan Rapoport, Scott B Phillips, Joel E Bernstein Intranasal civamide for the treatment of episodic cluster headaches, 2002
46. The role of methysergide in migraine and cluster headache treatment worldwide - A survey in members of the International Headache Society
47. Ekbom K, Hardebo JE. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. *Drugs*. 2002
48. Martinez J, et al. Study CGAL: A phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with episodic cluster headache: Results from the 8-week double-blind treatment phase (abstract IOR03LB). Presented at the 60th American Headache Society Annual Meeting. San Francisco, CA. June 28, 2018
49. Sajid Hameed; Tariq Sharman, Hemicrania Continua StarPearls 2023
50. Headache associated with cough: a review. Cordenier A, De Hertogh W, De Keyser J, Versijpt J. *J Headache Pain*. 2013
51. Gytis Makarevičius and Kristina Ryliškienė, Successful treatment of primary headache associated with sexual activity using erenumab: Case report *Cephalalgia* 2022
52. Juan A Pareja , Julia Pareja Nummular headache: diagnosis and treatment, *Expert Rev Neurother*. 2003
53. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017
54. Jacinta L Johnson 1, Mark R Hutchinson, Desmond B Williams, Paul Rolan Medication-overuse headache and opioid-induced hyperalgesia: A review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment *Cephalalgia*, 2013
55. Da Silva AN, Lake AE. Clinical aspects of medication overuse headaches. *Headache*. 2014

56. Rapoport AM. Medication overuse headache: awareness, detection and treatment. *CNS Drugs*. 2008
57. Joel R Saper, Arnaldo Neves Da Silva Medication overuse headache: history, features, prevention and management strategies, *CNS Drugs* 2013
58. A White, E Ernst A brief history of acupuncture, *Rheumatology (Oxford)* 2004
59. NIH (2022). Acupuncture: What You Need To Know [online]. Retrieved from <https://www.nccih.nih.gov/health/acupuncture-what-you-need-to-know> [accessed 7/4/2024]
60. Xu X., Liu L., Zhao L., Li B., Jing X., Qu Z., et al. (2019). Effect of electroacupuncture on hyperalgesia and vasoactive neurotransmitters in a rat model of conscious recurrent migraine. *Evidence Based Complem. Alternat. Med. ECAM* 2019
61. Ashina M., Buse D. C., Ashina H., Pozo-Rosich P., Peres M. F. P., Lee M. J., et al. (2021). Migraine: Integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet*
62. Zhao L., Liu L., Xu X., Qu Z., Zhu Y., Li Z., et al. (2020). Electroacupuncture inhibits hyperalgesia by alleviating inflammatory factors in a rat model of migraine. *J. Pain Res.*
63. Li Z., Liu M., Lan L., Zeng F., Makris N., Liang Y., et al. (2016). Altered periaqueductal gray resting state functional connectivity in migraine and the modulation effect of treatment. *Sci. Rep.*
64. Chen YH, Lee HJ, Lee MT, Wu YT, Lee YH, Hwang LL, Hung MS, Zimmer A, Mackie K, Chiou LC. Median nerve stimulation induces analgesia via orexin-initiated endocannabinoid disinhibition in the periaqueductal gray. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018
65. Wang Y, Du R, Cui H, Zhang L, Yuan H, Zheng S. Acupuncture for acute migraine attacks in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2023 Aug;28(4):228-240. doi: 10.1136/bmjebm-2022-112135. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37419658
66. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Vertosick EA, Vickers A, White AR. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 28;2016(6):CD001218. doi: 10.1002/14651858.CD001218.pub3. PMID: 27351677; PMCID: PMC4977344.

67. Naguit N, Laeeq S, Jakkoju R, Reghefaoui T, Zahoor H, Yook JH, Rizwan M, Shahid NUA, Mohammed L. Is Acupuncture Safe and Effective Treatment for Migraine? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2022 Jan 3;14(1):e20888. doi: 10.7759/cureus.20888. PMID: 35145793; PMCID: PMC8807499
68. Giannini G, Favoni V, Merli E, Nicodemo M, Torelli P, Matrà A, Giovanardi CM, Cortelli P, Pierangeli G, Cevoli S. A Randomized Clinical Trial on Acupuncture Versus Best Medical Therapy in Episodic Migraine Prophylaxis: The ACUMIGRAN Study. *Front Neurol*. 2021 Jan 15;11:570335. doi: 10.3389/fneur.2020.570335. PMID: 33519664; PMCID: PMC7843562.
69. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Shin BC, Vickers A, White AR. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD007587. DOI:10.1002/14651858.CD007587.pub2. Accessed 14 April 2024.
70. Jinglin Hu, Xichen Wang, Siqi Jia, Lingzu Kong, Yining Wang, Xiaoqi Xin, Yinghua Hu, Xinhua Chen Acupuncture and related therapies for tension-type headache: a systematic review and network meta-analysis *Front Neurol*. 2023
71. Yan SY, Xiong ZY, Liu XY, Liu CZ, Liu BY. [Review of clinical research in acupuncture and moxibustion from 2010 to 2020 and future prospects]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2022 Jan 12;42(1):116-8. Chinese. doi: 10.13703/j.0255-2930.20210331-0008. PMID: 35025168