



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
**ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ  
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**" ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΟΥ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΥ DOPPLER ΣΤΙΣ  
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΕΣ "**

υπό

**ΑΝΔΡΙΑΝΑΣ Π. ΜΑΥΡΙΚΗ**  
ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α΄ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης  
*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των  
αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Ευθύμιος Δαρδιώτης, *Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,*

*Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ευθύμιος Δαρδιώτης, *Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,*  
*Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων)*

2. Θωμάς Τέγος, *Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο*  
*Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

3. Κωνσταντίνος Μακαρίτσης, *Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής,*  
*Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Investigation of the role of Transcranial Doppler in primary and secondary headaches”

## Περιεχόμενα

Κεφάλαιο	1	Εισαγωγή.....
.....σελ.15		
1.1	Οι πιο συχνές μορφές πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας.....σελ.15	
1.2	Οι πιο συχνές μορφές δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας.....σελ.17	
1.3	Το διακρανιακό Doppler (TCD) στην διερεύνηση πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας.....σελ.24	
1.4	Σύντομη αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία, σχετικής με TCD και κεφαλαλγία και παράθεση προηγούμενων ερευνητικών αποτελεσμάτων.....σελ.26	
1.5	Καταγραφή των ερευνητικών ερωτήσεων και ο σχεδιασμός της έρευνας.....σελ.28	
1.6	Σκοπός και σημασία της έρευνας.....σελ.29	
Κεφάλαιο	2	
Μεθοδολογία.....σελ.31		
2.1	Αναλυτική θεωρητική ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας.....σελ.31	
2.1.1		Πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες.....σελ.31
2.1.2		Δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες.....σελ.46
Κεφάλαιο	3	Ερευνητική προσέγγιση του θέματος.....σελ.61

3.1	Μετα-ανάλυση δεδομένων συστηματικής ανασκόπησης.....	
	.....σελ.61	
3.2	Συμπεράσματα.....	σελ.99
Κεφάλαιο	4	Αποτελέσματα
	.....σελ.100	
4.1	Κατανόηση του παθοφυσιολογικού υποστρώματος.....	σελ.101
4.1.1		Πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες.....σελ.101
4.1.2	Δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες.....	σελ.103
4.2	Αξία του διακρανιακού Doppler στις πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες.....	σελ.108
4.3	Αδυναμίες και ελλείψεις της ερευνητικής προσπάθειας.....	σελ.109
4.4	Προτάσεις για μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις.....	σελ.112
Κεφάλαιο	5	Συζήτηση – Αξιολόγηση των ευρημάτων.....σελ.113
	Συνοπτομογραφίες.....	σελ.131
	Βιβλιογραφία .....	σελ.133
	Παράρτημα Ι.....	σελ.140

## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Η κεφαλαλγία είναι ένα σύμπτωμα, το οποίο όλοι μας έχουμε βιώσει στη ζωή μας τουλάχιστον μία φορά. Το άλγος που εντοπίζεται στις διάφορες περιοχές της κεφαλής δεν πηγάζει από τον ίδιο τον εγκέφαλο. Οι ενδοκράνιες δομές, που περιέχουν νευρικές απολήξεις για την παραγωγή του αισθήματος του πόνου, είναι κυρίως οι μήνιγγες και τα αγγεία. Οι κεφαλαλγίες ταξινομούνται στις πρωτοπαθείς, όπου ο πονοκέφαλος δεν οφείλεται σε κάποιον εξωγενή παράγοντα ή σε κάποιο υποκείμενο νόσημα, όπως π.χ. η ημικρανία και σε δευτεροπαθείς, όπου ο πονοκέφαλος εμφανίζεται ως εκδήλωση κάποιας άλλης αναγνωρίσιμης αιτίας, όπως π.χ. φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων.

Η κεφαλαλγία αποτελεί παθοφυσιολογικά μία λειτουργική διαταραχή με συμμετοχή του αγγειακού συστήματος, όπου συμβαίνει αγγειοδιαστολή και αγγειοσυστολή, καθώς και μία κατάσταση νευρωνικής υπερδραστηριότητας, με αυξημένες ή μειωμένες συγκεντρώσεις νευροδιαβιβαστών και ηλεκτρολυτών.

Η κεφαλαλγία μπορεί να οφείλεται σε βλάβες στα δομικά συστατικά του εγκεφάλου και των ανατομικών δομών που τον περιβάλλουν, όπως και σε καταστάσεις και νοσήματα στα υπόλοιπα οργανικά συστήματα, πέραν του εγκεφάλου.

Η εφαρμογή του διακρανιακού Doppler (TCD) στα διάφορα είδη κεφαλαλγίας, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, καταδεικνύει λειτουργικά ευρήματα στην καταγραφή της μέσης ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, την οπίσθια εγκεφαλική και την βασική αρτηρία.

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η καταγραφή και η σύγκριση των αποτελεσμάτων, που απορρέουν από τη χρήση του διακρανιακού Doppler, στα διάφορα είδη κεφαλαλγίας στις επιστημονικές μελέτες. Από τη σύγκριση αυτή προκύπτουν μετρήσεις με κοινά ή διαφορετικά στοιχεία στα διάφορα είδη κεφαλαλγίας, που επιτρέπουν να αναγνωριστούν τα κοινά ή διαφορετικά χαρακτηριστικά του παθοφυσιολογικού υποστρώματος στις πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες και να εκτιμηθεί η αξία της μεθόδου του διακρανιακού υπερήχου, ως διαγνωστικό μέσο για την παρακολούθηση της θεραπείας στην αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας.

Με αγάπη και ευγνωμοσύνη στους γονείς μου και στους καθηγητές μου.

Θα ήθελα ιδιαίτερα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κύριο Ευθύμιο Δαρδιώτη για την πολύτιμη στήριξή του στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

**“Διερεύνηση του ρόλου του διακρανιακού Doppler στις πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες”**

**Περίληψη**

**Υπόβαθρο:** Διεξοδική διερεύνηση του ρόλου του διακρανιακού Doppler στις πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες.

**Μέθοδοι:** Διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed, έτσι ώστε να εντοπιστούν όλες οι μελέτες που διερεύνησαν με τη χρήση διακρανιακού Doppler τις αιμοδυναμικές παραμέτρους σε ασθενείς με κεφαλαλγία. Από τα 42 άρθρα που εντοπίστηκαν, μόνο το 31% (13) περιείχε πληροφορία που θα μπορούσε να αξιοποιηθεί στα πλαίσια μιας μετα-ανάλυσης. Για τις 13 μελέτες που παρέμειναν, εξήχθησαν δεδομένα σχετικά με τους δείκτες ενδιαφέροντος, τις μονάδες μέτρησης, τις συνθήκες, καθώς και την αρτηρία την οποία αφορούν οι μετρήσεις. Προκειμένου να υπάρχει ένα κοινό μέτρο αξιολόγησης και διασταύρωσης των αποτελεσμάτων των μελετών επιλέχθηκε η μέση ταχύτητα αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, καθώς ήταν διαθέσιμη από την πλειοψηφία των μελετών. Μετά από ανάλυση των δεδομένων, διαπιστώθηκε ότι για όλες τις περιπτώσεις δευτεροπαθών κεφαλαλγιών υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα από μία το πολύ μελέτη, οπότε δεν ήταν δυνατή η μετα-ανάλυση τους.

Αντίθετα, οι περισσότερες μελέτες με διαθέσιμα προς ανάλυση δεδομένα επικεντρώνονται στις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, όπου για την ημικρανία εξετάζονται 7 μελέτες, από τις οποίες 2 παρουσιάζουν συγκεντρωτικά δεδομένα από ασθενείς με και χωρίς αύρα (Valikovics et al., 1996, Kassab et al., 2007), 2 αφορούν ασθενείς με και χωρίς αύρα ως ξεχωριστές κατηγορίες (Zanette et al., 1992, Karacay Ozkalayci et al., 2018), και 3 αποκλειστικά ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα (Silvestrini et al., 1995, Arjona et al., 2007, Evers et al., 2003). Αντιστοίχως, για την κεφαλαλγία τάσης εξετάζονται δεδομένα από 2 μελέτες (Arjona et al., 2007, Karacay Ozkalayci et al., 2018). Συνεπώς, η παρούσα μετα-ανάλυση εστιάζει στους ειδικούς υποτύπους κεφαλαλγίας που προαναφέρθηκαν, εξαιρώντας την αθροιστική κεφαλαλγία. Στην περίπτωση της αθροιστικής κεφαλαλγίας, οι μελέτες κρίθηκαν ανεπαρκείς για αξιολόγηση, εκτός από μία μόνο μελέτη (Shen et al., 1993).

Σύμφωνα με τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα για ασθενείς με ημικρανία με αύρα, η μετα-ανάλυση στην εν λόγω υπο-ομάδα μπορεί να συμπεριλάβει διαφορές, τόσο στην μέση ταχύτητα αιματικής ροής, όσο και στο δείκτη σφυγμικότητας, στην πρόσθια, μέση και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία ξεχωριστά και απουσία κεφαλαλγίας, ενώ η σύγκριση πραγματοποιήθηκε μία φορά για την ασυμπτωματική και μία για τη συμπτωματική πλευρά (από τη μελέτη των Zanette et al., 1992).



Στη μετα-ανάλυση για ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα θα συμπεριληφθούν μετρήσεις που αφορούν τη μέση ταχύτητα αιματική ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, απουσία κρίσης, από 5 μελέτες (Silvestrini et al., 1995, Zanette et al., 1992, Arjona et al., 2007, Evers et al., 2003, Karacay Ozkalayci et al., 2018). Σε 2 από αυτές τις μελέτες προέκυψαν τιμές αιματικής ροής από την συμπτωματική και την ασυμπτωματική πλευρά, κι επομένως τα δεδομένα θα διασταυρωθούν ξεχωριστά για κάθε πλευρά (Zanette et al., 1992, Silvestrini et al., 1995). Παράλληλα, 3 από αυτές τις μελέτες περιέχουν επαρκή πληροφορία για την αξιολόγηση του δείκτη σφυγμικότητας και τα αποτελέσματά τους θα διασταυρωθούν ξεχωριστά για το δείκτη αυτό (Zanette et al., 1992, Evers et al., 2003, Karacay Ozkalayci et al., 2018). Οι μελέτες που εξετάζουν ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης είναι αυτές των Arjona et al (2007) και Karacay et al (2018), οι οποίες έχουν αναλυθεί στις προηγούμενες υποενότητες, καθώς περιλάμβαναν και ασθενείς με ημικρανία στο δείγμα τους. Από τις μελέτες αυτές διασταυρώνονται ξεχωριστά τα αποτελέσματά τους για τη μέση ταχύτητα αιματικής ροής και το δείκτη σφυγμικότητας, αξιοποιώντας μετρήσεις στη μέση εγκεφαλική αρτηρία.

Λόγω της ετερογένειας των μελετών ως προς τις υποκατηγορίες κεφαλαλγίας που εξετάζουν, η μετα-ανάλυση, η διασταύρωση των αποτελεσμάτων των μεμονωμένων μελετών σε επίπεδο σύγκρισης πρωτοπαθών με δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες και η διεξαγωγή συγκεντρωτικού αποτελέσματος, καθίστανται δυσεπίτευκτες. Για τη πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε η έκδοση 4.1.1 της γλώσσας στατιστικού προγραμματισμού R, και ειδικότερα το πακέτο meta. Στόχος της μετα-ανάλυσης καθίσταται η αξιολόγηση της χρησιμότητας του διακρανιακού Doppler στη διάγνωση και μελέτη ασθενών με κεφαλαλγία, ενώ τα διαθέσιμα δεδομένα των μελετών περιλαμβάνουν μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις για ασθενείς και υγιή άτομα σε δύο δείκτες (ταχύτητα αιματικής ροής και δείκτης σφυγμικότητας). Επομένως, ως συγκεντρωτικός δείκτης επιλέχθηκε ο υπολογισμός της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς ανάμεσα στις τιμές για τα υγιή άτομα και τους ασθενείς με πρωτοπαθή κεφαλαλγία (μιας και στην περίπτωση ασθενών με δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες δεν υπήρχε επαρκή πληροφορία), για κάθε δείκτη ξεχωριστά, και σε ορισμένες περιπτώσεις ανά αρτηρία. Για τον υπολογισμό του συγκεντρωτικού αποτελέσματος ακολουθείται η μέθοδος της ανάστροφης διασποράς (inverse variance), οι υπολογισμοί εκτελούνται χρησιμοποιώντας τα μοντέλα τόσο

των σταθερών, όσο και των τυχαίων επιδράσεων (fixed and random-effects model), ενώ για τον έλεγχο της ετερογένειας προσδιορίζεται ο περιορισμένος εκτιμητής μέγιστης πιθανότητας για το  $\tau^2$  (ένδειξη διασποράς μεταξύ μελετών).

**Αποτελέσματα:** Όσον αφορά τη μέση ταχύτητα αιματικής ροής **στη μέση εγκεφαλική αρτηρία** σε ασθενείς με ημικρανία (χωρίς διάκριση για την παρουσία αύρας), η διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς και υγιείς δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε καμία από τις δύο περιπτώσεις. Για την ταχύτητα αιματικής ροής **στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία** σε ασθενείς με **ημικρανία με αύρα** και με τα δύο μοντέλα (σταθερών και τυχαίων επιδράσεων) προκύπτει η ίδια τιμή (0,63 cm/s, θετική διαφορά που αντιστοιχεί σε υψηλότερες μετρήσεις στους ασθενείς με ημικρανία με αύρα), που και στις 2 περιπτώσεις θεωρείται στατιστικά σημαντική (p-value = 0.0242) σε επίπεδο σημαντικότητας 5%. Εξετάζοντας τις μετρήσεις **στη μέση εγκεφαλική αρτηρία**, η συνολική μέση διαφορά της μέσης ταχύτητας αιματικής ανάμεσα σε άτομα **με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά)** και υγιή άτομα διαπιστώθηκε ίση με 0,43 cm/s (και από τα 2 μοντέλα, όχι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 5%: p-value = 0.1176). Κατά τη σύγκριση **της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής** ανάμεσα **στην ασυμπτωματική πλευρά** ασθενών με **ημικρανία με αύρα** και υγιών ατόμων (μετρήσεις στη μέση εγκεφαλική αρτηρία), προέκυψε θετική διαφορά υπέρ των ασθενών (0,30 cm/s, ίδια τιμή και από τα δύο μοντέλα), η οποία ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p-value = 0.2736). Η μέση ταχύτητα αιματικής ροής εξετάστηκε και **στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία** ανάμεσα στην **συμπτωματική πλευρά** ατόμων με ημικρανία με αύρα και υγιή άτομα, όπου βρέθηκε κατά 0,4 cm/s υψηλότερη στη συμπτωματική πλευρά ατόμων με ημικρανία (συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου), αν και η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value = 0.1449). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρούνται και κατά τη σύγκριση των μετρήσεων **στην ασυμπτωματική πλευρά**, όπου η μέση ταχύτητα αιματικής ροής είναι 0,46 cm/s υψηλότερη στη συμπτωματική πλευρά ατόμων με ημικρανία (συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου), αν και η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική (p-value = 0.0979).

Στην **ημικρανία χωρίς αύρα**, σύμφωνα με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων, η μέση διαφορά στην μέση ταχύτητα αιματικής ροής (**στη μέση εγκεφαλική αρτηρία**) ανάμεσα στη συμπτωματική πλευρά ατόμων με ημικρανία χωρίς αύρα και υγιών ατόμων υπολογίζεται ίση με 0,19 (p-value = 0.1775), ενώ σύμφωνα με το μοντέλο

τυχαίων επιδράσεων, ίση με 0,10 (p-value = 0.6076). Η μέση διαφορά στην μέση ταχύτητα αιματικής ροής (στη μέση εγκεφαλική αρτηρία) ανάμεσα στην ασυμπτωματική πλευρά ατόμων με ημικρανία χωρίς αύρα και υγιών ατόμων υπολογίζεται ίση με 0,23 (p-value = 0.1002) από το μοντέλο σταθερών επιδράσεων, και 0,19 (p-value = 0.2608), σύμφωνα με το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.

Κατά διασταύρωση των τιμών της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής, συγκρίνοντας ασθενείς με **κεφαλαλγία τάσης** και υγιή άτομα παρατηρήθηκε από το διάγραμμα «διοχέτευσης» (funnel plot), μικρή ετερογένεια των μελετών, ενώ η μέση διαφορά προέκυψε ίση με 0,04 (p-value = 0.8348) από το μοντέλο σταθερών επιδράσεων και 0,07 (p-value = 0.7492) από το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.

**Συμπεράσματα:** Στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις μετρήσεις ασθενών με κεφαλαλγία και υγιών ατόμων, παρατηρείται μόνο στην περίπτωση της μέσης αιματικής ροής στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (τόσο στην συμπτωματική, όσο και την ασυμπτωματική πλευρά), όπου ασθενείς με ημικρανία με αύρα παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές στον συγκεκριμένο δείκτη.

**Λέξεις-κλειδιά:** διακρανιακό Doppler, πρωτοπαθής κεφαλαλγία, δευτεροπαθής κεφαλαλγία

**“Investigation of the role of Transcranial Doppler in primary and secondary headaches”**

**Abstract**

**Background:** In-depth investigation of the role of Transcranial Doppler in primary and secondary headaches.

**Methods:** We conducted a systematic review and meta-analysis. We searched the PubMed electronic database to track down all studies which had investigated the hemodynamic parameters in headache patients by means of Transcranial Doppler. Out of the resulting 42 articles, only 31% (13 articles) contained information which could be used in the framework of a meta-analysis. From these 13 studies, we extracted data about indicators of interest, measurement units, conditions, as well as the artery that was measured in each instance. We selected the mean flow velocity in the middle cerebral artery as common measure of evaluation and cross-reference of the study results, due to the fact that it was available in the majority of studies. Following the investigation of the data, it was found that in all cases of secondary headaches, the data was available in no more than one study, therefore a meta-analysis was not feasible.

On the opposite, the greatest part of studies that contained data which was available for analysis were focused on primary headaches, with the exception of cluster headache. Migraine was examined in 7 studies, 2 of which presented aggregate data from patients suffering from migraine with and without aura (Valikovics et al., 1996; Kassab et al., 2007), 2 examined patients suffering from migraine with and without aura as separate categories (Zanette et al., 1992; Karacay Ozkalayci et al., 2018), and 3 concerned patients suffering from migraine without aura exclusively (Silvestrini et al., 1995; Arjona et al., 2007; Evers et al., 2003). In a corresponding manner, the data for tension headaches were provided by 2 studies (Arjona et al., 2007; Karacay Ozkalayci et al., 2018). As a result, our meta-analysis focuses on the specific headache subtypes described above, with the exception of cluster headache. As regards cluster headaches, the studies were considered insufficient for evaluation, except for one single study (Shen et al., 1993).

According to the available data for patients suffering from migraine with aura, the meta-analysis on this headache subgroup had the capacity to include differences in both the mean flow velocity and the pulsatility index in the anterior, middle and posterior cerebral artery separately, as well as the absence of headache, while one

comparison was made for the asymptomatic side and another one for the symptomatic side (from the study by Zanette et al., 1992).

With regard to patients suffering from migraine without aura, the meta-analysis includes measurements concerning mean flow velocity in the middle cerebral artery and absence of attacks from 5 studies (Silvestrini et al., 1995; Zanette et al., 1992, Arjona et al., 2007; Evers et al., 2003; Karacay Ozkalayci et al., 2018), from which 2 studies provide values for the symptomatic and asymptomatic sides, therefore the data will be cross-referenced separately for each side (Zanette et al., 1992; Silvestrini et al., 1995). At the same time, 3 of the above studies contain sufficient information for evaluating the pulsatility index, and their results will be separately cross-referenced for this indicator (Zanette et al., 1992; Evers et al., 2003; Karacay Ozkalayci et al., 2018). The studies examining patients with tension headaches are those conducted by Arjona et al. (2007) and Karacay et al. (2018), and they were investigated in the previous subsections, on account of the fact that they included migraine patients in their samples. The results of these studies were cross-referenced separately for mean flow velocity and pulsatility index by using measurements in the middle cerebral artery.

Due to the heterogeneity of studies in terms of the headache subcategories examined, it was difficult to conduct a meta-analysis and cross-reference the results of individual studies at a higher level of comparison for primary against secondary headaches and pooled outcome. The meta-analysis was conducted with the use of the version 4.1.1 of the R statistical programming language, and more specifically, the meta package. The aim of the meta-analysis was to evaluate the usefulness of Transcranial Doppler for the diagnosis and study of headache patients, while the available study data included average value and standard deviations for patients and healthy individuals from two indicators (blood flow velocity and pulsatility index). Therefore, in order to establish the aggregate index, we selected to calculate the standardized mean difference between the values for healthy individuals and primary headache patients (on account of the fact that there was insufficient information for patients with secondary headaches), for each indicator, and in certain cases, per artery. In order to calculate the pooled outcome, we used the inverse variance method. All calculations were made with the use of both fixed and random-effects models. To test heterogeneity, we

calculated the restricted maximum likelihood estimator for  $T^2$  (indication of dispersion between studies).

**Results:** As regards mean flow velocity **in the middle cerebral artery** in migraine patients (without distinction for the presence of aura), the difference between patients and healthy individuals was not statistically significant in neither of the two cases. As regards blood flow velocity **in the anterior cerebral artery** in patients suffering from **migraine with aura**, both models (fixed and random effects) resulted in the same value (0.63 cm/s, which is a positive difference corresponding to higher measurements for patients with migraine with aura), which is statistically significant in both cases (p-value = 0.0242) at 5% significance level. By examining the measurements **in the middle cerebral artery**, the total average difference of the mean flow velocity in patients suffering from **migraine with aura (symptomatic side)** and healthy individuals was found to be equal to 0.43 cm/s (in both models, non-statistically significant at 5%: p-value = 0.1176). When comparing the **mean flow velocity** in the **asymptomatic side** between patients suffering from **migraine with aura** and healthy individuals (measurements in the middle cerebral artery), the result was a positive difference in favor of patients (0.30 cm/s, same value from both models), which, however, was not statistically significant (p-value = 0.2736). The mean flow velocity was also examined **in the posterior cerebral artery** in the **symptomatic side** between patients with migraine with aura and healthy individuals, and the resulting value was 0.4 cm/s higher for the symptomatic side of migraine patients (compared to the control group), although this difference is not statistically significant (p-value = 0.1449). Similar results were also found when comparing measurements **in the asymptomatic side**, where the mean flow velocity was 0.46 cm/s higher in the symptomatic side of migraine patients (compared to the control group), although the difference is not statistically significant (p-value = 0.0979).

In the case of **migraine without aura**, the mean difference in mean flow velocity (**in the middle cerebral artery**) in the symptomatic side between migraine patients and healthy individuals was found to be equal to 0.19 (p-value = 0.1775) in the fixed-effects model, and equal to 0.10 (p-value = 0.6076) according to the random-effects model. The mean difference in mean flow velocity (in the middle cerebral artery) in the asymptomatic side between patients suffering from migraine without aura and

healthy individuals was found to be equal to 0.23 (p-value = 0.1002) in the fixed-effects model, and equal to 0.19 (p-value = 0.2608) according to the random-effects model.

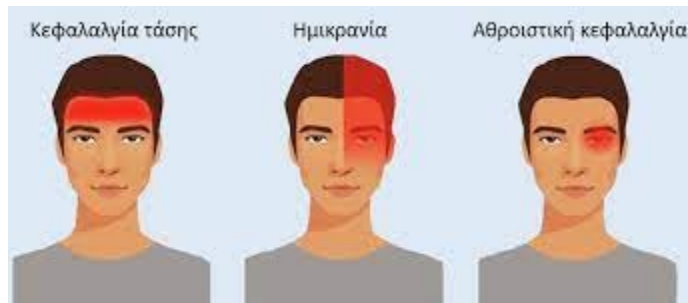
When cross-referencing the values of mean flow velocity, through the comparison of patients with **tension headaches** and healthy individuals, the funnel plot revealed a slight heterogeneity of studies, while the mean difference was calculated at 0.04 (p-value= 0.8348) in the fixed-effects model and 0.07 (p-value = 0.7492) in the random-effects model.

**Conclusions:** A statistically significant difference between the measurements in headache patients and healthy individuals was found only in the case of mean flow velocity in the anterior cerebral artery (in both the symptomatic and the asymptomatic side), where patients suffering from migraine with aura demonstrate higher values for this indicator.

**Keywords:** Transcranial Doppler, primary headache, secondary headache

## 1. Εισαγωγή

### 1.1 Οι πιο συχνές μορφές πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας



## 1. Κεφαλαλγία τύπου τάσης

Η κεφαλαλγία τύπου τάσης είναι ο "απλός πονοκέφαλος" ή "πονοκέφαλος άγχους". Πρόκειται για τη συχνότερη μορφή πρωτοπαθούς πονοκεφάλου. Εκτιμάται ότι περίπου 8 στα 10 άτομα θα την εμφανίσουν σε κάποια χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής τους.

Οι πάσχοντες τον περιγράφουν ως έναν ήπιας ή μέτριας έντασης πονοκέφαλο, ο οποίος βιώνεται ως "σφίξιμο" γύρω από το κεφάλι σαν μέγγενη. Αιτιοπαθολογικά θεωρείται ότι προκαλείται από παρατεταμένη σύσπαση των μυών της κεφαλής λόγω έντασης ή στρες.

Η κεφαλαλγία τάσης διακρίνεται σε δύο μορφές, την επεισοδιακή, όπου καταγράφονται λιγότεροι από 15 πονοκέφαλοι το μήνα και τη χρόνια με 15 ή περισσότερους πονοκεφάλους το μήνα.

Τα επεισόδια πυροδοτούνται από εκλυτικούς παράγοντες όπως στρες, ψυχοπαιστικά γεγονότα στη ζωή, στέρηση ύπνου, κόπωση, κακή στάση σώματος και αίσθημα πείνας.

## 2. Ημικρανία

Είναι η δεύτερη συχνότερη μορφή κεφαλαλγίας, μετά την κεφαλαλγία τάσης. Χαρακτηρίζεται από έναν σφυγμώδη πόνο, συνήθως στο ήμισυ της κεφαλής που συνοδεύεται από ναυτία, φωτοφοβία ή ηχοφοβία. Σε ένα ποσοστό των πασχόντων παρατηρούνται επιπρόσθετα νευρολογικά συμπτώματα, όπως οπτικές διαταραχές ή μούδιασμα στο ήμισυ του σώματος.

Η ημικρανία εμφανίζεται κατά επεισόδια που διαρκούν ώρες ή ημέρες. Εκλύεται από παράγοντες όπως το στρες, ορισμένες τροφές, την έμμηνο ρύση και τις ορμόνες του θηλυκού φύλου, οπότε συναντάται 3 φορές πιο συχνά στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες.



Το νευροβιολογικό υπόστρωμα της ημικρανίας συνθέτουν γενετικοί παράγοντες, η ενεργοποίηση του τριδυμο-αγγειακού συστήματος, η απελευθέρωση αγγειοδραστικών πεπτιδίων, όπως το CGRP και η εμφάνιση άσηπτης φλεγμονής σε συνδυασμό με τη συμμετοχή νευροδιαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη και το γλουταμινικό οξύ. Η αγγειοδιαστολή που προκαλείται οδηγεί στην εκδήλωση του πόνου και η φλοιώδης μετακινούμενη καταστολή είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση της αύρας.

### **3. Αθροιστική κεφαλαλγία**

Άλλη μια σημαντική μορφή κεφαλαλγίας στον ενήλικο πληθυσμό είναι η αθροιστική κεφαλαλγία. Εντοπίζεται στο ήμισυ της κεφαλής. Το βασικό χαρακτηριστικό της αφορά την έξαρση σε ορισμένες χρονικές περιόδους, π.χ. για κάποιες εβδομάδες. Το γεγονός ότι αθροίζεται, δηλαδή συσσωρεύεται χρονικά, αντιπροσωπεύει το όνομά της. Αυτές οι χρονικές περίοδοι ονομάζονται στην αγγλική βιβλιογραφία clusters.



Το κόκκινο μάτι, που δακρύζει και πονάει, συνυπάρχει με ρινική συμφόρηση ή καταρροή στην κεφαλαλγία Cluster.

## **1.2 Οι πιο συχνές μορφές δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας**

## 1. Κεφαλαλγία και ιγμορίτιδα

Η ιγμορίτιδα είναι μια φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων, και μπορεί να οφείλεται σε λοίμωξη, αλλεργία ή αυτοάνοσα νοσήματα. Η ιγμορίτιδα μπορεί να είναι οξεία και να διαρκεί για λιγότερο από 4 εβδομάδες ή χρόνια με διάρκεια μεγαλύτερη από 4 εβδομάδες. Κάποια από τα συμπτώματα περιλαμβάνουν τον πόνο, την πίεση και το αίσθημα πληρότητας στο πρόσωπο, στο κεφάλι καθώς και στην περιοχή γύρω από τα μάτια.



## 2. Κεφαλαλγία και καφές

Ο καφές αποτελεί ανάγκη, απόλαυση και αγαπημένη συνήθεια της καθημερινότητας, που δύσκολα αλλάζει. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κατανάλωση καφέ αποτρέπει κάποιες κρίσεις ημικρανίας. Για το λόγο αυτό, η καφεΐνη εμπεριέχεται σε κάποια φαρμακευτικά σκευάσματα κατά του πονοκεφάλου και φαίνεται να προλαμβάνει την εμφάνισή του. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση καφέ με συχνότητα 2 φορές την εβδομάδα μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ημικρανίας. Ωστόσο, η καθημερινή χρήση και κατανάλωση της καφεΐνης εξασθενεί τη δυνατότητά της να αντιμετωπίζει τον πονοκέφαλο μιας και ο οργανισμός συνηθίζει κατά κάποιο τρόπο την ουσία. Επίσης, η καφεΐνη είναι εθιστική. Αυτό σημαίνει πως αν κάποιο άτομο αποφασίσει να διακόψει την κατανάλωση καφέ, πιθανώς να βιώσει στερητικά συμπτώματα. Ένα από τα βασικότερα συμπτώματα της στέρησης του καφέ είναι ο πονοκέφαλος. Συνεπώς, τόσο η καθημερινή κατανάλωση καφέ, όσο και η απότομη διακοπή του, μπορεί να προκαλέσει πονοκέφαλο, αντί να τον αποτρέψει. Εάν κάποιος αποφάσιζε να διακόψει την κατανάλωση καφέ θα πρέπει αυτό να το κάνει σταδιακά. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο πονοκέφαλος του Σαββατοκύριακου. Το Σαββατοκύριακο μπορεί το πρωινό ξύπνημα να είναι πιο αργά

από ότι τις καθημερινές. Άρα και η συνηθισμένη ώρα κατανάλωσης καφέ να είναι λίγο πιο αργά και να εμφανίζεται το στερητικό σύμπτωμα με έναν πρωινό πονοκέφαλο.



### **3. Μετατραυματική κεφαλαλγία**

Η μετατραυματική κεφαλαλγία εμφανίζεται στο 52% των αρρώστων με μέτρια κάκωση της κεφαλής, και σε υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς με βαριά κάκωση της κεφαλής. Η μετατραυματική κεφαλαλγία εμφανίζεται στο ίδιο ποσοστό στις γυναίκες και στους άνδρες και εξαρτάται πολλές φορές από την προσωπικότητα του αρρώστου. Είναι πιο συχνή στις αγχώδεις και καταθλιπτικές προσωπικότητες. Η μετατραυματική κεφαλαλγία έχει τα χαρακτηριστικά της κεφαλαλγίας τάσεως στο 85% των αρρώστων, στο 8% της αυχενογενούς κεφαλαλγίας και στο 2.5% της ημικρανίας. Σε πολύ μικρό ποσοστό η κεφαλαλγία μπορεί να έχει τα χαρακτηριστικά της αθροιστικής κεφαλαλγίας. Παράλληλα, οι οικονομικές επιπτώσεις της μετατραυματικής κεφαλαλγίας είναι τεράστιες αν υπολογίσει κάποιος το άμεσο κόστος από τις ιατρικές εξετάσεις και τα φάρμακα, το έμμεσο κόστος που προκύπτει από τις απουσίες από την εργασία, τη μειωμένη παραγωγικότητα και το κόστος της αποζημίωσης. Η μετατραυματική κεφαλαλγία μπορεί να συνοδεύεται και από άλλα συμπτώματα, όπως είναι η ζάλη, η διάσπαση της προσοχής, η δυσανεξία στο αλκοόλ, η υπερακουσία, ο ίλιγγος, η διαταραχή της σκέψης, η απάθεια, η εύκολη κόπωση, οι σεξουαλικές διαταραχές και τα συγκοπτικά επεισόδια.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της μετατραυματικής κεφαλαλγίας συνίσταται σε βλάβη των αγγείων, των μυών, του κρανίου, των μηνίγγων, των νευρικών ινών του εγκεφάλου και σε διαταραχή του συστήματος ελέγχου του πόνου κατά την κάκωση. Επιπλέον, η μετατραυματική κεφαλαλγία μπορεί να οφείλεται σε ψυχολογικές διαταραχές από φυσικό ή συναισθηματικό στρες που προκαλείται από το ατύχημα και εκλύεται από διάφορους παράγοντες, όπως η ανικανότητα προς εργασία, η κάκωση, η προ του ατυχήματος προσωπικότητα του ασθενούς.

Οι μετατραυματικές κεφαλαλγίες διακρίνονται στις οξείες και τις χρόνιες. Οι οξείες μετατραυματικές κεφαλαλγίες εμφανίζονται τις πρώτες 14 ημέρες μετά την κάκωση της κεφαλής ή μετά την ανάκτηση των αισθήσεων, εάν με τον τραυματισμό υπάρχει απώλεια συνείδησης. Οι χρόνιες μετατραυματικές κεφαλαλγίες εμφανίζονται τις πρώτες 14 ημέρες μετά την απόκτηση της συνείδησης ή μετά τον τραυματισμό και συνεχίζονται για περισσότερο από 8 εβδομάδες. Το 1/3 των αρρώστων με οξεία μετατραυματική κεφαλαλγία μεταπίπτει στην χρόνια μορφή.

Η μετατραυματική κεφαλαλγία μπορεί να συνοδεύεται και από διάφορες ψυχολογικές εκδηλώσεις, όπως άγχος, υποχονδρίαση, κατάθλιψη, αισθήματα αδικίας από τους γιατρούς, δικηγόρους, δικαστές, επιθετικότητα, υστερικές εκδηλώσεις.

Οι ψυχολογικές αντιδράσεις εξαρτώνται από την καταγωγή, τη μόρφωση καθώς και από την προσωπικότητα του αρρώστου πριν από τον τραυματισμό.



#### **4. Κεφαλαλγία προσπάθειας ή μετά από άσκηση**

Μετά από συνήθως εξαντλητική προπόνηση ή τρέξιμο π.χ. πέντε χιλιομέτρων σε ένα βουνό τον χειμώνα ή στην παραλία το καλοκαίρι, μπορεί να παρουσιαστεί πονοκέφαλος. Τις περισσότερες φορές δεν είναι κάτι ανησυχητικό, ιδιαίτερα όταν δε συνοδεύεται από άλλα συμπτώματα. Όταν όμως συμβαίνει συστηματικά και συνοδεύεται από ναυτία, εμετό, θολή όραση ή ακόμη και συμφορήση, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Ο λόγος, για τον οποίο εμφανίζεται, μπορεί να είναι χαμηλό σάκχαρο στο αίμα. Όταν αθλείται κανείς, το σώμα «καίει» ζάχαρη και αν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα είναι πολύ χαμηλά, μπορεί να προκληθεί πονοκέφαλος. Κάθε φορά που το σώμα ανιχνεύει χαμηλά επίπεδα σακχάρου στον εγκέφαλο, απελευθερώνει αδρεναλίνη για να αυξήσει τα επίπεδα γλυκόζης μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται "γλυκονεογένεση". Η απελευθέρωση της αδρεναλίνης προκαλεί ένταση των μυών,

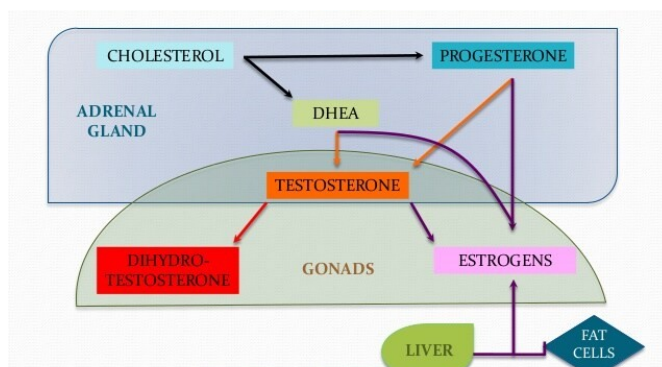
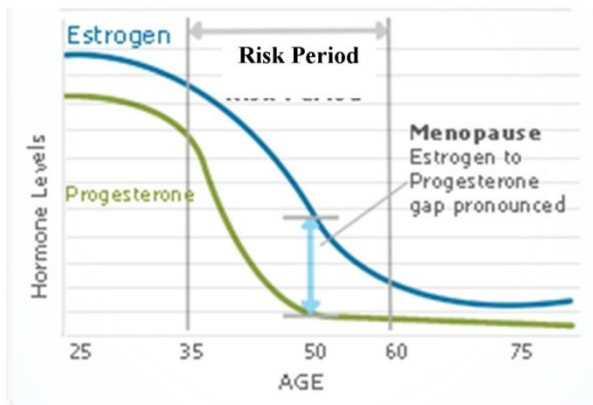
καθώς και των μυών του αυχένα, οπότε εικάζεται ότι ο πονοκέφαλος προέρχεται από κάποια ένταση στο λαιμό, η οποία καταλήγει στο κεφάλι. Για να αποφευχθεί το πρόβλημα, η κατανάλωση υδατανθράκων εξασφαλίζει στον οργανισμό την δυνατότητα να ανταποκριθεί στις απαιτητικές προπονήσεις. Μπορεί όμως να είναι αντίδραση του οργανισμού στην υψομετρική διαφορά ή στις ακραίες θερμοκρασίες.



## 5. Κεφαλαλγία και ορμόνες

Η εμμηνόπαυση είναι ένα φυσικό γεγονός που εμφανίζεται στις γυναίκες, συνήθως στην ηλικία των 45-55 ετών, κατά την οποία ο οργανισμός αρχίζει να μειώνει την παραγωγή των οιστρογόνων, με αποτέλεσμα την οριστική διακοπή της ωορρηξίας και της εμμήνου ρύσεως.

### Estrogen and Progesterone Levels



Τα συμπτώματα που εμφανίζονται στην εμμηνόπαυση αφορούν εξάψεις και αϋπνία, πονοκέφαλο και ταχυπαλμίες με ψυχοσυναισθηματική αστάθεια (άγχος, κατάθλιψη, κυκλοθυμικότητα, απώλεια ενδιαφέροντος για συνήθεις ασχολίες, κ.ά.), μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, προβλήματα μνήμης και προσοχής.

Για λόγους πληρότητας θα αναφερθεί και η λεγόμενη "ανδρική εμμηνόπαυση". Σύμφωνα με τους ειδικούς, οι άνδρες άνω των 45 ετών, ιδιαίτερα οι ιδιοφυείς, εξαντλώνοντας όλη τη δυναμική που είχαν νεότεροι, αρχίζουν να αντιμετωπίζουν προβλήματα με την ψυχική ισορροπία τους. Αυτό τους κάνει συχνά να παραιτούνται από την ενεργό δράση ή απλά να αποσύρονται από το προσκήνιο λόγω αδυναμίας. Άλλοι αρχίζουν να παρουσιάζουν αγωνία και φόβο για τις μέχρι τώρα δραστηριότητές τους, που καταλήγει σε πονοκεφάλους, και γίνονται ιδιαίτερα ανασφαλείς, όταν περνούν τα 50 χρόνια ζωής. Για το λόγο αυτό, σε πολλές περιπτώσεις ανακάμπτουν και δημιουργούν το καλύτερό τους έργο, όταν η κρίση περάσει.

Επίσης, η κρίση αυτή είναι ιδιαίτερα δύσκολη σε άνδρες υψηλού μορφωτικού επιπέδου, καλλιτέχνες, συγγραφείς κλπ. Οι διανοούμενοι και ευφυείς άνδρες, αντιμετωπίζουν περισσότερα προβλήματα με την ψυχοσύνθεσή τους στη μέση ηλικία. Παρατηρείται επίσης και μεγάλο ποσοστό θνησιμότητας σε άνδρες αυτής της κατηγορίας.

Στην Αγγλική ορολογία περιγράφεται με τον όρο "Andropause" και σε βιολογικό επίπεδο συνεπάγεται μία πτώση της τεστοστερόνης στον οργανισμό, η οποία συντελείται αργά και όχι απότομα. Παρόμοια με την γυναικεία εμμηνόπαυση σχετίζεται με τον ανδρισμό και τη γονιμότητα. Σε αντίθεση με τις γυναίκες, οι άνδρες σταθερά είναι σε θέση να παράγουν σπερματοζωάρια. Απλά σε ώριμες ηλικίες, η ανάγκη για υψηλά επίπεδα ανδρογόνων εκπίπτει. Αυτό που κάνει πιο πολύπλοκη την "Andropause" είναι η σχέση της τεστοστερόνης με την αιμοσφαιρίνη, τους υποδοχείς ανδρογόνων και τα οιστρογόνα.

Υπάρχει και η Ψευδο-"Andropause" που συναντάται κατά τη χρήση αλκοόλ, μαριχουάνας, αγχολυτικών, σε παθήσεις του ήπατος, χορήγηση Β-Blocker, έλλειψη μαγνησίου και ψευδάργυρου.

## **6. Κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών**

Πρόκειται για χρόνια καθημερινή κεφαλαλγία, η οποία επιδεινώνεται από την κατάχρηση απλών ή άλλων αναλγητικών και αφορά σ' ένα ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται από 18-33%. Πρόκειται για αμφοτερόπλευρη κεφαλαλγία, ήπιας έντασης, με πιεστικό ή διαξιφιστικό χαρακτήρα που διαρκεί 15 ή παραπάνω ημέρες τον μήνα. Τα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται περιλαμβάνουν την εκδήλωση ή την επιδείνωση κατά την κατάχρηση των αναλγητικών και την ύφεση ή την επιστροφή στο προηγούμενο επίπεδο μέσα σε 2 μήνες από την διακοπή των αναλγητικών.



Η περίπτωση της κεφαλαλγίας από κατάχρηση αναλγητικών, αφορά τη συστηματική κατάχρηση άνω των 3 μηνών, ενός ή περισσότερων αναλγητικών φαρμάκων που λαμβάνονται για οξεία ή/και συμπτωματική θεραπεία της κεφαλαλγίας. Για τα απλά αναλγητικά, η κατάχρηση πραγματοποιείται για διάστημα άνω των 15 ημερών ανά μήνα, ενώ στην περίπτωση εξειδικευμένων φαρμάκων όπως εργοταμίνη, τριπτάνες, οπιοειδή ή συνδυασμό αυτών, οι μέρες κατάχρησης θεωρούνται άνω των 10 ανά μήνα.

Το ποσοστό υποτροπής της κεφαλαλγίας μετά την απόσυρση των αναλγητικών είναι αρκετά υψηλό (41% τον πρώτο χρόνο, 45% στα 4 χρόνια). Μόνο το 33% των ασθενών χαρακτηρίζονται στην τετραετία ελεύθεροι συμπτωμάτων.

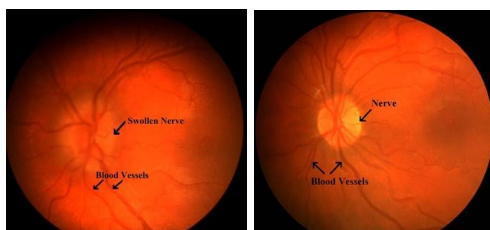
## 7. Πονοκέφαλος και υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να προκαλέσει πονοκέφαλο σε ορισμένες περιπτώσεις. Συνήθως πρόκειται για επείγουσες καταστάσεις, που χαρακτηρίζονται από μεγάλη και απότομη αύξηση της πίεσης (άνω των 180 για τη συστολική και άνω των 120 για τη διαστολική πίεση). Οι αιτίες αφορούν μια υπερτασική αιχμή (με ή χωρίς εγκεφαλοπάθεια), το φαιοχρωμοκύττωμα και τροφές που προκαλούν αύξηση στην ΑΠ όπως το αλάτι, τα αλλαντικά που είναι πλούσια σε νάτριο, το τουρσί, κονσερβοποιημένα ή εμφιαλωμένα προϊόντα ντομάτας, ζάχαρη, λιπώδης υμένας από κοτόπουλο, καφές και αλκοόλ. Η ήπια (<160/100) ή μέτρια (160-179) χρόνια



υπέρταση δεν προκαλεί πονοκέφαλο.

Στην ιδιοπαθή ενδοκρανιακή υπέρταση η κεφαλαλγία, αποτελεί το πιο συχνό σύμπτωμα (94%-99%) και προέρχεται από αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, χωρίς παρουσία ενδοκράνιου χωροκατακτητικής βλάβης, υδροκεφάλου, λοίμωξης, ή υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας. Σχετίζεται με παχυσαρκία, λήψη φαρμάκων, υπερβιταμίνωση ή υποβιταμίνωση Α και ενδοκρινολογικές παθήσεις.



*Αριστερά: Βυθός ασθενούς με καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση. Δεξιά: Φυσιολογικός βυθός.*

Η ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση είναι συχνότερη στις γυναίκες, σε σχέση με τους άνδρες, με αναλογία που κυμαίνεται από 2:1 έως 8:1 (γυναίκες:άνδρες). Μπορεί να συνοδεύεται από άλλα συμπτώματα, όπως ναυτία, ζάλη, διαταραχή της όρασης και διπλωπία. Κλινικά εξετάζεται η περίπτωση ύπαρξης στραβισμού, λόγω πάρεσης του απαγωγού κρανιακού νεύρου, η μείωση της οπτικής οξύτητας λόγω οιδήματος οπτικής θηλής και τα ελλείμματα οπτικού/-κών πεδίων.

### **1.3 Το διακρανιακό Doppler (TCD) στην διερεύνηση πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας**

Με τη χρήση του διακρανιακού υπερηχογραφήματος (Transcranial Doppler, TCD), με εκπομπή δέσμης υπερήχων συχνότητας 2 MHz κατά ώσεις, που μπορεί επιτυχώς να εισέλθει στο κρανίο, δύναται να μετρηθεί με ακρίβεια η ταχύτητα ροής στις βασικές αρτηρίες του κύκλου του Willis.

Αναλόγως της τοποθέτησης του ηχοβολέα, επιτρέπεται η εξέταση των M1 και M2 τμημάτων της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (ΜΕΑ), του Α1 τμήματος της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας (ΠΕΑ) και των τμημάτων P1 και P2 της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας (ΟΕΑ).

Έτσι, μέσω του διακροταφικού παραθύρου επιτυγχάνεται η ανίχνευση της ΜΕΑ σε κάθε πλευρά σε βάθος 35 έως 55 mm. Η απόδειξη της ανιχνευσιμότητας της ΜΕΑ



είναι απαραίτητη για τη σαφή ταυτοποίησή της. Το ίδιο ισχύει και για τις υπόλοιπες αρτηρίες στη βάση του εγκεφάλου.

Η ανιχνευσιμότητα αναφέρεται στο γεγονός ότι η ΜΕΑ (συνήθως και οι άλλες αρτηρίες), μπορεί να ανιχνευθεί με αλληπάλλληλα βήματα από μικρότερο βάθος (35 mm) προς μεγαλύτερο (60 mm), χωρίς μεταβολές στο χαρακτήρα της ροής ή στη διεύθυνση της. Όταν ανιχνεύεται η ΜΕΑ στη μέση γραμμή (65-70 mm), μια απότομη μεταβολή στην κατεύθυνση της ροής (απομακρύνεται από τον ηχοβολέα αντί να κατευθύνεται προς αυτόν) αποδεικνύει ακρόαση του Α1 τμήματος της ΠΕΑ, που ανιχνεύεται συνήθως σε βάθος 60-75 mm. Σήμα ροής προς τον ηχοβολέα σε αυτή τη θέση προέρχεται, συνήθως, από το ΚΣ στη θέση συνένωσής του με την ΜΕΑ.

Στρέφοντας την ηχητική δέσμη οπισθίως στη διακροταφική προσέγγιση, το P1 τμήμα της ΟΕΑ μπορεί να ανιχνευθεί σε βάθος 65 έως 70 mm. Η ανίχνευση, ακολουθώντας την ΟΕΑ, μπορεί να κατευθυνθεί προς τη ΒΑ (75-120 mm) και από εκεί προς την αντίθετη ΟΕΑ (60-75 mm). Τα δύο κριτήρια ανιχνευσιμότητας, δηλαδή η απεικόνιση αμφοτερόπλευρης ροής αίματος στη συνένωση της ΒΑ και η μεταβολή της κατεύθυνσης ροής εντός της ετερόπλευρης ΟΕΑ είναι πολύ σημαντικά στοιχεία για την ανίχνευση της ΟΕΑ. Μετά την ολοκλήρωση της εξέτασης και από τα δύο κροταφικά παράθυρα, επιπρόσθετες πληροφορίες μπορούν να συλλεχθούν από την οφθαλμική, ινιακή και υπογνάθια οδό.

Η μέτρηση της μέγιστης ταχύτητας ροής ( $V_{max}$ ) και η σύγκριση των τιμών με τις αναμενόμενες για την ηλικία φυσιολογικές ταχύτητες ροής δίνει σημαντική πληροφορία για την κατάσταση των αγγείων.

Η φυσιολογική μέγιστη ταχύτητα ροής ( $V_{max}$ ) σε cm/sec διακροταφικά για τη ΜΕΑ κυμαίνεται από 46-86 cm/sec, στην ΠΕΑ 41-76 cm/sec C1 (C2), στο P1 και P2 τμήμα (ΟΕΑ) 33-64 cm/sec και ινιακά στη ΒΑ από 30-57 cm/sec.

Οι κύριες παράμετροι που χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση των εγκεφαλικών αγγείων, κατά την TCD εξέταση, είναι οι εξής: 1. Βάθος ακρόασης 2. Κατεύθυνση της ροής αίματος στο συγκεκριμένο βάθος 3. Ταχύτητα ροής (μέση ταχύτητα και συστολική διαστολική ταχύτητα ροής) 4. Θέση ηχοβολέα (πχ κροταφική, οφθαλμική, ινιακή, υπογνάθιος) 5. Κατεύθυνση της δέσμης των υπερήχων (πρόσθια, οπίσθια, ραχιαία, κεφαλικά) 6. Ανιχνευσιμότητα των αγγείων.

Οι υψηλότερες ταχύτητες σχεδόν πάντα συναντώνται στην ΜΕΑ ή στην ΠΕΑ. Οι ΟΕΑ και η ΒΑ έχουν χαμηλότερα σήματα από την ΜΕΑ σε εξεταζόμενους. Η μέση ταχύτητα ροής μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία των εξεταζομένων.

Το TCD είναι ιδανική λειτουργική εξέταση για την ανίχνευση μεταβολών στην αιμάτωση του εγκεφάλου, καθώς παρέχει εξαιρετική απεικόνιση της μεταβολής της ταχύτητας ροής στον χρόνο. Οι λειτουργικοί έλεγχοι στοχεύουν κυρίως στην εκτίμηση των λειτουργικών εφεδρειών του εγκεφαλικού αγγειακού δικτύου, χρησιμοποιώντας ερεθίσματα, όπως είναι η υποκαπνία και η υπερκαπνία, η αύξηση ή μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και η υποξία.

Η αγγειοδιασταλτική επίδραση του CO<sub>2</sub> (διοξείδιο του άνθρακα) περιορίζεται συνήθως στο περιφερικό αγγειακό δίκτυο, κυρίως στα μικρά αγγεία του φλοιού. Όταν μεταβάλλονται οι συγκεντρώσεις του CO<sub>2</sub>, η σχέση μεταξύ ταχύτητας ροής και όγκου ροής σε μία μεγάλη εγκεφαλική αρτηρία είναι γραμμική, με δεδομένο ότι το επίπεδο του CO<sub>2</sub> δεν επηρεάζει την διάμετρο του εγγύς μεγάλου αρτηριακού τμήματος. Οι ταχύτητες που μετρούνται στην ΜΕΑ, μεταβάλλοντας την συγκέντρωση του CO<sub>2</sub>, παρουσιάζουν μια καμπύλη σχήματος S. Μια «διατηρημένη» αγγειοκινητική εφεδρεία (preserved vasomotor reserve) υποδηλώνει ότι μια πτώση στην πίεση διήθησης μπορεί να αντirroπιστεί από αγγειοδιαστολή στα αρτηρίδια του φλοιού για να διατηρηθεί αρκετή παροχή αίματος στον φλοιό. Η αγγειοκινητική εφεδρεία μπορεί να εξαντληθεί (exhausted vasomotor reserve) όταν τα περιφερικά αγγεία σε περιοχές του εγκεφάλου με χαμηλή πίεση διήθησης είναι ήδη μέγιστα αγγειοδιασταλμένα. Σε αυτή την κατάσταση τα περιφερικά αγγεία δεν αντιδρούν σε κανένα περαιτέρω αγγειοδιασταλτικό ερέθισμα και η υπερκαπνία δεν μπορεί να αυξήσει την ροή αίματος. Ο δείκτης σφυγμικότητας (Pulsatility index), όπως ορίστηκε από τον Gosling, αντανakλά την αντίσταση του περιφερικού αγγειακού δικτύου και έχει προταθεί σαν ευαίσθητος δείκτης της διαστολικής απορροής. Όταν υπάρχει περιφερική αγγειοδιαστολή, η διαστολική απορροή αυξάνεται και ο δείκτης σφυγμικότητας ελαττώνεται. Ο δείκτης αντίστασης (Resistive Index RI) υποδηλώνει την αντίσταση και τη μορφολογία ενός αγγείου. Οι δείκτες σφυγμικότητας (PI) και αντιστάσεως (RI του Pourcelot) ορίζονται ως εξής:  $RI = (V_s - V_d) / V_s$ ,  $PI = (V_s - V_d) / V_m$  όπου  $V_s$  = μέγιστη συστολική ταχύτητα  $V_d$  = τελοδιαστολική ταχύτητα και  $V_m$  = μέση ταχύτητα ροής.

#### **1.4 Σύντομη αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία, σχετικά με TCD και κεφαλαλγία και παράθεση προηγούμενων ερευνητικών αποτελεσμάτων**

Οι πρώτες μελέτες σχετικές με την λήψη των αιμοδυναμικών παραμέτρων στις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες με τη μέθοδο του διακρανιακού Doppler καταγράφονται στην δεκαετία του '90 (Thie A et al, 1990, Dahl A et al 1990, Zanette EM et al 1992, Wallasch T et al 1992, Shen JM et al 1993, Górska I et al 1995, Vulakovich A et al 1996, Micieli G et al 1998). Η γενικότερη μελέτη, όπως αυτή αποτυπώνεται στις εργασίες των Micieli G et al, 1998, αφορούσε βασικές αιμοδυναμικές συνθήκες σε ασθενείς που έφεραν τη διάγνωση μιας πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας. Στην πορεία οι ερευνητές προσπάθησαν να απαντήσουν σε ειδικότερα θέματα που αφορούσαν τις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες. Κατέγραψαν τις αιμοδυναμικές μεταβολές κατά την υποκαπνία και την κρίση κεφαλαλγίας Cluster (Shen JM et al, 1993) ή την ασυμμετρία των κροταφικών αρτηριών κατά τη διάρκεια κεφαλαλγίας Cluster (Nielsen TH et al, 2009).

Στην περίπτωση της ημικρανίας, αρχικά το ενδιαφέρον εστιάστηκε σε μετρήσεις των ταχυτήτων ροής στα αγγεία ασθενών που είχαν διαγνωσθεί με κλασική ημικρανία ή ημικρανία με αύρα (Nowak A et al, 2009 Petrušić I et al, 2020). Στη συνέχεια, το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν κάποια θεραπεία για ημικρανία, π.χ. ερενουμάμπη (Nowaczewska M et al, 2021) ή διεξήχθησαν μελέτες που σύγκριναν τις αιμοδυναμικές μεταβολές στα μεσοδιαστήματα ημικρανικών κρίσεων με τις αντίστοιχες σε κεφαλαλγία τάσης (Arjona A et al, 2007) ή πονοκέφαλο από νιτρογλυκερίνη (Kassab MY et al, 2007).

Στις δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες καταγράφεται, σε ασθενείς με μη χειρουργηθείσα ανατομική παραλλαγή των ιγμορίων και της ρινός, που έπασχαν από κεφαλαλγία, μειωμένη τιμή της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στη μέση, πρόσθια και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, όπως και μειωμένο PI συγκριτικά με υγιή άτομα (Beridze M et al, 2009).

Στην κεφαλαλγία προσπάθειας, όπως αυτή μπορεί να προκληθεί και να υφίσταται κατά την σεξουαλική πράξη, διαφαίνεται ότι οι πάσχοντες εμφανίζουν μια στατιστικώς έγκυρη υψηλότερη άνοδο της αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με τις ομάδες που αποτελούνται από υγιή άτομα και άτομα που φέρουν τη διάγνωση της ημικρανίας. Αντιθέτως, δεν σημειώθηκε διαφορά στις ταχύτητες εγκεφαλικής

αιματικής ροής ανάμεσα στις 3 ομάδες. Μετά τη χορήγηση 1γρ. ακεταζολαμίδης, η ταχύτητα της εγκεφαλικής αιματικής ροής στους ασθενείς με κεφαλαλγία προσπάθειας κυμαίνεται σε υψηλότερα επίπεδα και το PI καταγράφεται χαμηλότερο σε σχέση με τις ομάδες σύγκρισης. Αυτά τα αποτελέσματα επιτρέπουν την ερμηνεία της αγγειοκινητικής αντίδρασης και των παραγόντων που εμπλέκονται σ' αυτήν στους ασθενείς με κεφαλαλγία προσπάθειας (Evers S et al, 2003).

Η επιρροή της καφεΐνης στην εγκεφαλική αιματική ροή και οι επιπτώσεις κατά την απόσυρση με ανάπτυξη κεφαλαλγίας, αντικατοπτρίζεται στις μεταβολές των ταχυτήτων αιματικής ροής (Couturier EG et al, 1997).

Στην ιδιοπαθή ενδοκράνια υπέρταση παρατηρείται ομαλοποίηση της αρχικά αυξημένης ταχύτητας αιματικής ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία, αμφοτερόπλευρα, μετά την διενέργεια παροχετευτικής οσφουονωτιαίας παρακέντησης. Αυτό οδήγησε τους συγγραφείς Gupta D et al, 2020, στο συμπέρασμα ότι το TCD μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διαχείριση και στην παρακολούθηση ασθενών με ιδιοπαθή ενδοκράνια υπέρταση.

Αποδεικνύεται ότι η εγκεφαλική αυτορρύθμιση μεταβάλλεται παροδικά υπό την επίδραση λήψης/κατάχρησης αναλγητικών, αναλόγως της δραστικής ουσίας που περιέχουν (Zebenholtzer K et al, 2014, Wallasch TM et al, 2011, Savrun FK et al, 2008, He Z et al, 2015).

Στην περίπτωση του μετατραυματικού πονοκεφάλου, η σχέση ανάμεσα στην αγγειακή εγκεφαλική αντιδραστικότητα και τη βαρύτητα της κεφαλαλγίας μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση και των νοητικών διαταραχών που προκύπτουν είναι γραμμική. Η υψηλή αντιδραστικότητα σχετίζεται με βαρύτερες μορφές ΚΕΚ και μεγαλύτερη έκπτωση στις νοητικές λειτουργίες. Η διαπίστωση αυτή είναι σημαντική τόσο για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της διάσεισης, όσο και της παρακολούθησης των ασθενών για τη λήψη των κατάλληλων θεραπευτικών αποφάσεων (Purkayastha S et al, 2019, Cartwright MS et al, 2015, Vavilala MS et al, 2018).

### **1.5 Καταγραφή των ερευνητικών ερωτήσεων και ο σχεδιασμός της έρευνας.**

Στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η επιλογή, μετά από αναζήτηση στην βιβλιογραφική βάση δεδομένων Pubmed, εκείνων των επιστημονικών εργασιών που διερεύνησαν τις αιμοδυναμικές μεταβολές με διακρανιακό υπέρηχο σε ασθενείς με πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες. Θα συμπεριληφθούν μελέτες που αφορούν τις πιο συχνές μορφές πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας.

Στη συνέχεια, γίνεται τετραπλή διασταύρωση των αποτελεσμάτων μεταξύ όλων των ειδών κεφαλαλγίας, τόσο πρωτοπαθών, όσο και δευτεροπαθών, ανάμεσα στις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, ανάμεσα στις δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες και εντός του ίδιου τύπου κεφαλαλγίας.

Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 42 μελέτες, εκ των οποίων 5 αφορούν την κεφαλαλγία τάσης, 12 την ημικρανία, 7 την αθροιστική κεφαλαλγία, 4 την κεφαλαλγία που σχετίζεται με ιγμορίτιδα, 2 την κεφαλαλγία που σχετίζεται με την κατανάλωση του καφέ, 4 την μετατραυματική κεφαλαλγία, 2 την κεφαλαλγία μετά από σωματική άσκηση, 1 την κεφαλαλγία που σχετίζεται με ορμόνες, 2 την κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών, 3 την καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση.

Δεδομένου ότι συμπεριλήφθηκαν μελέτες που αφορούν τις πιο συχνές μορφές πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας, απορρίφθηκαν μελέτες που αφορούσαν π.χ. την συνύπαρξη κεφαλαλγίας με υπαραχνοειδή αιμορραγία, κεφαλαλγία σε διαχωρισμό καρωτίδας ή σπονδυλικής αρτηρίας, κεφαλαλγία σε όγκο εγκεφάλου, κεφαλαλγία σε μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα, κεφαλαλγία σε θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών ή φλεβόδων κόλπων, κεφαλαλγία σε κροταφική αρτηρίτιδα και κεφαλαλγία σε χαμηλή ενδοκράνια πίεση.

## **1.6 Σκοπός και σημασία της έρευνας**

Η εύρεση ιδίων ή διαφορετικών αποτελεσμάτων θα δια φωτίσει αναπόφευκτα τις ομοιότητες και τις διαφορές στα διαφορετικά επίπεδα που αφορούν τον σχεδιασμό της κάθε μελέτης, το μηχανισμό αιτιοπαθολογίας της πάθησης, τις δυνατότητες και την αξία της υπερηχογραφικής μεθόδου.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανάδειξη αξιόπιστων συμπερασμάτων που αφορούν τη χρήση του διακρανιακού Doppler ως χρήσιμου, αναίμακτου,

αποτελεσματικού και αξιόπιστου εργαλείου στην διάγνωση και την παρακολούθηση κεφαλαλγίας με ή άνευ αγωγής.

## **2. Μεθοδολογία**

### **Κριτήρια επιλεξιμότητας**

Συμπεριλήφθηκαν όλες οι αναλυτικές μελέτες παρατήρησης και οι συστηματικές ανασκοπήσεις, οι οποίες διερευνούν με διακρανιακό Doppler τις αιμοδυναμικές παραμέτρους σε ασθενείς με πρωτοπαθή και δευτεροπαθή κεφαλαλγία. Στις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες συμπεριλήφθηκαν η κεφαλαλγία τύπου τάσης, η ημικρανία, και η αθροιστική κεφαλαλγία. Στις δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες συμπεριλήφθηκαν η κεφαλαλγία από παθολογίες των παραρρινίων κόλπων-ιγμορίτιδα, η κεφαλαλγία που σχετίζεται με την συνήθεια του καφέ, η μετατραυματική κεφαλαλγία, η κεφαλαλγία προσπάθειας ή μετά από άσκηση, η κεφαλαλγία που σχετίζεται με ορμόνες, η κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών και η κεφαλαλγία σε καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση. Αποκλείστηκαν οι μελέτες που διερευνούσαν τις αιμοδυναμικές μεταβολές σε περιπτώσεις ασθενών με κεφαλαλγία και πολλαπλή συννοσηρότητα όπως π.χ. ημικρανία και δεξιο-αριστερή διαφυγή ή κεφαλαλγία τύπου τάσης και δρεπανοκυτταρική αναιμία.

### **Συλλογή δεδομένων**

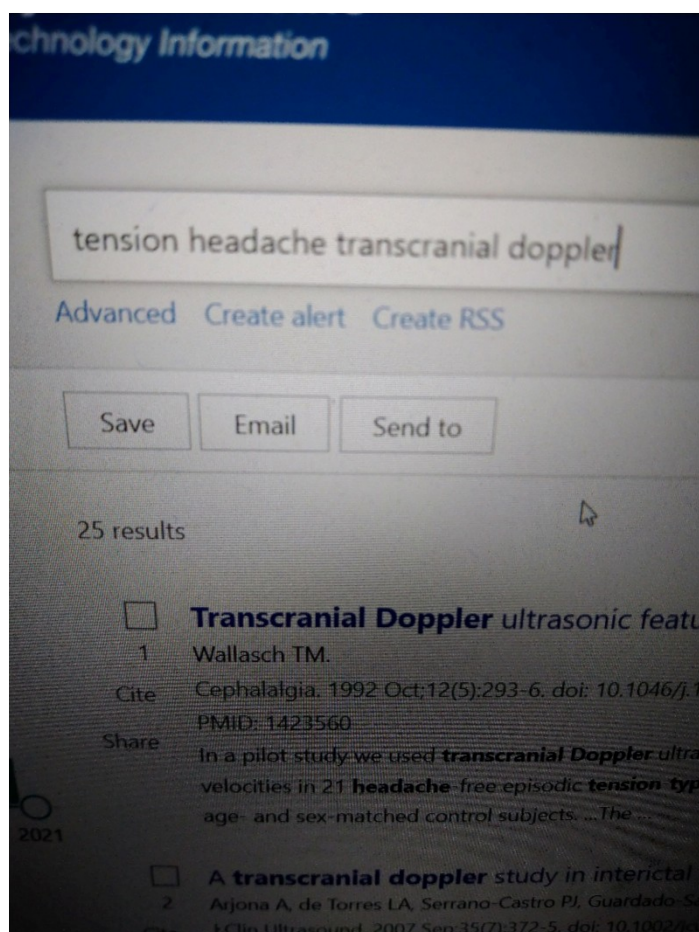
Δημιουργήθηκε ένα ηλεκτρονικό υπολογιστικό φύλλο εξαγωγής (H.Y.Φ) δεδομένων, το οποίο περιλαμβάνει τα στοιχεία συνολικά 42 μελετών, 24 εκ των οποίων αφορούν στις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες και 18 στις δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες και το οποίο δοκιμάστηκε πιλοτικά σε τυχαίως επιλεγμένα άρθρα, και στη συνέχεια προσαρμόστηκε αναλόγως. Στο H.Y.Φ εμπεριέχονται πληροφορίες για ένα σύνολο 5827 ασθενών, εκ των οποίων 954 ασθενείς φέρουν τη διάγνωση της πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας και 4873 ασθενείς τη διάγνωση δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας. Από τους 4873 ασθενείς, οι 30 συμμετείχαν στη μελέτη της επίδρασης του καφέ, και δε χαρακτηρίζονται ως ασθενείς, αλλά ως εθελοντές.

Το εν λόγω υπολογιστικό φύλλο εξαγωγής δεδομένων περιλαμβάνει τα εξής στοιχεία: δεδομένα σχετικά με τη μελέτη (αρχικός συντάκτης, έτος έκδοσης, μέθοδος εξέτασης, μέγεθος μελέτης, κλινική κατάσταση των ατόμων που συμμετείχαν στην μελέτη), καθώς και τα κύρια και τα δευτερεύοντα δεδομένα έκβασης (μεταβολές των ταχυτήτων αιματικής ροής των εγκεφαλικών αγγείων, μεταβολές του δείκτη σφυγμικότητας).

## **2.1 Αναλυτική θεωρητική ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας**

## 2.1.1 Πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες

### Κεφαλαλγία τύπου τάσης



Συνολικά 5 από τις 25 μελέτες που σχετίζονται με την κεφαλαλγία τάσης και αναγνωρίστηκαν μέσω της μηχανής αναζήτησης Pubmed, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά "tension headache" και "transcranial doppler", συμπεριλήφθηκαν για τους στόχους της παρούσας μελέτης. Αφορούν σε πρώτη ανάλυση στις αιμοδυναμικές μεταβολές που καταγράφονται σε κεφαλαλγία τάσης και σε δεύτερη φάση τη σύγκριση αυτών των αιμοδυναμικών δεδομένων που προκύπτουν στην κεφαλαλγία τάσης με αυτά στην ημικρανία. Πρόκειται για αναλυτικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων.

Αποκλείστηκαν οι μελέτες στις οποίες οι ασθενείς με διαγνωσθείσα κεφαλαλγία τάσης εμφάνιζαν επιπλέον παθολογική συνθήκη, όπως π.χ. αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή ορθοπεδικά προβλήματα με μυοσκελετικές ανωμαλίες, καθώς και αυτές οι μελέτες, στις οποίες οι ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης υποβάλλονταν σε



θεραπευτικά σχήματα με π.χ. αντιεπιληπτικά σκευάσματα, απομορφίνη, νιτρογλυκερίνη, σουματριπτάνη και νορεπινεφρίνη.

Στην μελέτη του Arjona A et al, 2007, πραγματοποιήθηκε χρήση του διακρανιακού Doppler για τον καθορισμό πιθανών αιμοδυναμικών μεταβολών σε ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα, σε σχέση με ασθενείς που φέρουν τη διάγνωση της επεισοδιακής κεφαλαλγίας τάσης. Στην έρευνα συμμετείχαν 36 ασθενείς με ημικρανία και 51 ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης, των οποίων οι διαγνώσεις τέθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας Κεφαλαλγίας. Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 16-50 έτη. Την ομάδα ελέγχου αποτελούσαν 44 υγιείς εθελοντές, συμβατοί σε φύλο και ηλικία. Η χρονο-εξαρτώμενη μέση ταχύτητα αιματικής ροής και ο δείκτης σφυγμικότητας (PI) προσδιορίστηκαν στη μέση εγκεφαλική αρτηρία με τη χρήση του διακρανιακού Doppler. Η **μέση ταχύτητα** μετρήθηκε **υψηλότερη στους ασθενείς με ημικρανία** συγκριτικά με τους ασθενείς που εμφάνιζαν κεφαλαλγία τάσης. Δε διαπιστώθηκαν διαφορές στο δείκτη σφυγμικότητας (PI) και στο δείκτη συγκράτησης της αναπνοής (BHI) ανάμεσα στις ομάδες.

Ο Karacay Ozkalayci S et al, 2018, στην μελέτη του εκτίμησε τις ταχύτητες αιματικής ροής του εγκεφάλου στις πρόσθιες και οπίσθιες αρτηρίες κατά τη διάρκεια των μεσοδιαστημάτων των κρίσεων κεφαλαλγίας σε ασθενείς με ημικρανία και σε ασθενείς με χρόνια κεφαλαλγία τάσης που δεν ελάμβαναν προφυλακτική θεραπεία.

Εξετάστηκαν 50 ασθενείς (35 γυναίκες και 15 άνδρες), σε περιόδους χωρίς κεφαλαλγία. Από το σύνολο των 50 ασθενών, οι 30 έφεραν τη διάγνωση της ημικρανίας χωρίς αύρα (μέση ηλικία:  $32\pm 8$  έτη), οι 10 έφεραν τη διάγνωση της ημικρανίας με αύρα (μέση ηλικία:  $34\pm 4$  έτη), και 10 εμφάνιζαν κλινικά συμπτώματα χρόνιας κεφαλαλγίας τάσης (μέση ηλικία:  $34\pm 5$  έτη).

Μπορεί να μην τεκμηριώθηκε στατιστικώς έγκυρη διαφορά ανάμεσα στις ταχύτητες αιματικής ροής στις εγκεφαλικές αρτηρίες (πρόσθια-, μέση-, οπίσθια- εγκεφαλική αρτηρία καθώς και την σπονδυλική αρτηρία) σε όλες τις ομάδες ασθενών (ασθενείς με ημικρανία με και χωρίς αύρα και ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p>0.05$ ), **αλλά** στατιστικώς έγκυρη ήταν η αύξηση των

ταχυτήτων αιματικής ροής στη βασική αρτηρία ασθενών με κεφαλαλγία τάσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p>0.001$ ).

Στην πιλοτική μελέτη του Wallasch TM et al, 1992, διενεργήθηκαν μετρήσεις μέσω TCD των ταχυτήτων αιματικής ροής στις εγκεφαλικές αρτηρίες σε 21 ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης στα μεσοδιαστήματα περιόδων κεφαλαλγίας και σε εθελοντές της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου. Στην πρόσθια, μέση και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία μετρήθηκαν υψηλές ταχύτητες και χαμηλός δείκτης σφυγμικότητας (PI) στη μέση και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία σε ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης συγκριτικά με τους εθελοντές της ομάδας ελέγχου. Οι αγγειακοί θόρυβοι ήταν πιο συχνοί στη βασική αρτηρία στους ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης συγκριτικά με τους υγιείς. Δε μετρήθηκαν σημαντικές αποκλίσεις στις ταχύτητες των σπονδυλικών αρτηριών ασθενών με κεφαλαλγία τάσης σε σχέση με τα υγιή άτομα.

Στην μελέτη Rosengarten B et al, 2003, εξετάστηκε η εγκεφαλική αγγειακή αντιδραστικότητα σε ενήλικες κατά τη διάρκεια ημικρανικής κρίσης και σε περιόδους χωρίς κεφαλαλγία, καθώς και σε ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης.

Με τη δυναμική εξέταση του διακρανιακού Doppler αξιοποιήθηκε το οπτικό ερέθισμα που προκαλεί μεταβολή στην αιματική ροή στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία σε ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα και σε ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης. Η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε εθελοντές χωρίς τη διάγνωση πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας.

Οι καμπύλες ροής αξιολογήθηκαν για τον προσδιορισμό της χρονοεξαρτώμενης μέγιστης αύξησης της ταχύτητας αιματικής ροής. Σε αυτήν την ανάλυση, τα κύρια δυναμικά χαρακτηριστικά της απάντησης της αιματικής ροής αποδόθηκαν με μαθηματικό τρόπο σε ένα σύστημα ελέγχου. Τις βασικές παραμέτρους αποτελούσαν η χρονική καθυστέρηση, η ενίσχυση, η εξασθένηση του σήματος, η βαθμολόγηση του χρόνου και η συχνότητα.

Η παράμετρος της εξασθένησης ( $P<.005$ ), ενδεικτική του αυξημένου τόνου του αγγείου και η απόλυτη ταχύτητα αιματικής ροής ( $P<.01$ ) εμφάνισαν σημαντική αύξηση κατά τη διάρκεια της ημικρανίας. Η ενίσχυση του σήματος έδειχνε μία τάση

προς αύξηση ( $P = .07$ ). Η μέγιστη ταχύτητα αιματικής ροής δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένη κατά την διάρκεια της κρίσης κεφαλαλγίας.

Το παραπάνω πολυσύνθετο σύστημα ελέγχου θεωρείται πιο ευαίσθητο για την ανίχνευση των αιμοδυναμικών μεταβολών που σχετίζονται με την ημικρανία συγκριτικά με τη μονοδιάστατη εξέταση των μέγιστων ταχυτήτων αιματικής ροής των εγκεφαλικών αγγείων.

Στη μελέτη του Wallasch TM, 2011, προσδιορίστηκε μέσω διακρανιακού Doppler η αγγειοκινητική αντιδραστικότητα κατά την δοκιμασία Valsalva σε ασθενείς με ημικρανία (M), ασθενείς με ημικρανία και κεφαλαλγία τάσης (M+TTH) και σε ασθενείς με ημικρανία και συνύπαρξη κεφαλαλγίας από κατάχρηση αναλγητικών (M+MOH) στα χρονικά διαστήματα που οι ασθενείς δεν εμφάνιζαν κεφαλαλγία.

Ο συνολικός αριθμός n ήταν 114 ασθενείς (n=60 M, n=38 M+TTH, n=16 M+MOH) και n=60 υγιείς. Οι διαγνώσεις των ασθενών τέθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια της διεθνούς εταιρείας κεφαλαλγίας.

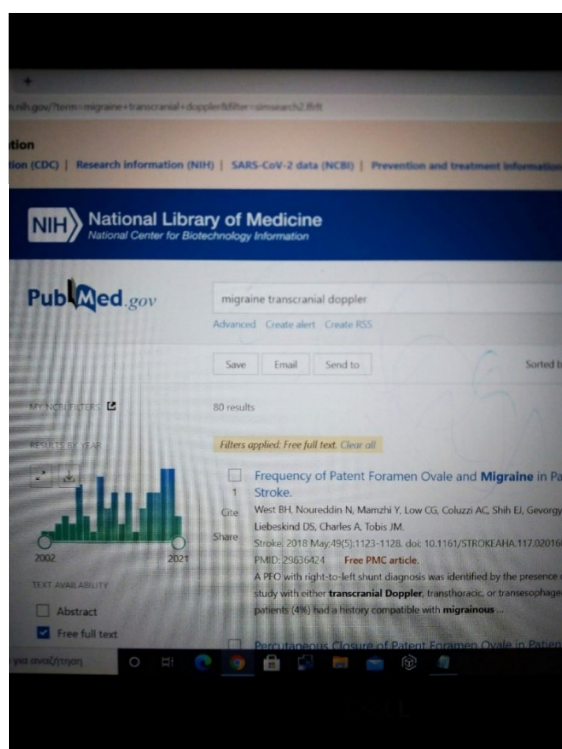
Όλοι οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν με TCD και παράλληλα προσδιορίστηκε η αναλογία του αγγειακού εγκεφαλικού Valsalva (CVR) που προκύπτει από τη μέγιστη επιτάχυνση της τελοδιαστολικής ταχύτητας της αιματικής ροής κατά τη διάρκεια της όψιμης φάσης της δοκιμασίας Valsalva [ $\text{cm/s}^2$ ] και η κεντροπεριφερική αναλογία Valsalva (CPVR) που ορίζεται ως ο λόγος της CVR στη συνακόλουθη αρτηριακή πίεση [ $\text{cm/mmHg} \times \text{s}$ ].

Η δυναμική απάντηση της εγκεφαλικής αγγειακής αυτορρύθμισης στην δοκιμασία Valsalva, μετρημένη ως CVR, ήταν αυξημένη σε ασθενείς με M και M+TTH συγκριτικά με τους υγιείς στην ομάδα ελέγχου.

Σε αντίθεση με αυτό ο CPVR (που είναι ο λόγος της απάντησης της εγκεφαλικής αγγειακής προς την περιφερική αυτόνομη απάντηση) ήταν αυξημένη σε ασθενείς με M συγκριτικά με τους ασθενείς των άλλων ομάδων και με την ομάδα ελέγχου. Η απάντηση της εγκεφαλικής αγγειακής αυτορρύθμισης κατά τη διάρκεια VM ήταν αυξημένη σε M ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς, εύρημα που δείχνει ένα διαταραγμένο έλεγχο από το αυτόνομο της εγκεφαλικής αντιδραστικότητας. Ο CPVR

φαίνεται να είναι ένας ευαίσθητος παράγοντας που ξεχωρίζει ανάμεσα σε M ασθενείς και M+TTH ή M+MOH ασθενείς.

## Ημικρανία



Επιλέχθησαν 12 μελέτες από τις συνολικά 80 που αναγνωρίστηκαν μέσω της μηχανής αναζήτησης Pubmed, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά “migraine” και “transcranial doppler”. Αποκλείστηκαν οι μελέτες, στις οποίες υπήρχαν συννοσηρότητες πέραν της ημικρανίας, όπως δρεπανοκυτταρική αναιμία, διαχωρισμός σπονδυλικής αρτηρίας, συσχέτιση ημικρανίας και κρυπτογενούς ισχαιμικού ΑΕΕ σε νέους, ή θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως χορήγηση κλοπιδογρέλης, φλουναριζίνης, σιλδεναφίλης, προφύλαξη με ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, απομορφίνη, εφαρμογή βελονισμού ή διεξαγόταν συγκριτική μελέτη με άλλη μέθοδο, όπως τον διαθωρακικό υπέρηχο, τον διοισοφάγειο υπέρηχο και τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό.

Ευρήματα που σχετίζονται με τις αιμοδυναμικές μεταβολές σε ασθενείς που πάσχουν από ημικρανία με αύρα, αποτελούν ο αυξημένος δείκτης σφυγμικότητας του αγγείου, η μη φυσιολογική αγγειοκινητική αντίδραση και η μειωμένη ταχύτητα αιματικής ροής σε διάφορους κλάδους και τμήματα του κύκλου του Willis (Petrusic I et al, 2020). Στην συγκεκριμένη μελέτη το δείγμα περιλάμβανε 54 γυναίκες που έπασχαν από ημικρανία με αύρα και 49 που δεν έφεραν τη διάγνωση. Ο δείκτης σφυγμικότητας σε όλα τα τμήματα της μέσης και πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας δεξιά και αριστερά ήταν αυξημένος στους ασθενείς, σε αντίθεση με τους υγιείς. Επίσης, ο δείκτης δοκιμασίας συγκράτησης της αναπνοής (BHI), δεξιά και αριστερά, ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με ημικρανία. Η μέση ταχύτητα στη δεξιά σπονδυλική αρτηρία και το πρώτο τμήμα της βασικής αρτηρίας ήταν μειωμένη συγκριτικά με τους υγιείς. Η παρατεταμένη διάρκεια της ημικρανικής αύρας έδειξε μια τάση αρνητικής συσχέτισης με το δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής οπίσθιας αρτηρίας (Petrusic I et al, 2020).

Το TCD δίνει τη δυνατότητα της έμμεσης εκτίμησης της εγκεφαλικής λειτουργίας με μετρήσεις της ταχύτητας εγκεφαλικής αιματικής ροής και με τη μελέτη της επάρκειας της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης. Στενώσεις και αποφράξεις αγγείων του εγκεφάλου ή αγγειόσπασμος μπορούν να ανιχνευτούν με αυτήν την μη επεμβατική μέθοδο. Η αντίδραση των εγκεφαλικών αγγείων σε μεταβολές της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και σε μεταβολές της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (CO<sub>2</sub>), μπορεί να προσδιοριστεί μέσω της μεθόδου του διακρανιακού υπερήχου.

Η ημικρανία θεωρείται αγγειοκινητική διαταραχή και η παθογένειά της είναι σύνθετη. Το TCD μπορεί να ανιχνεύσει μηχανισμούς, που οδηγούν σε ημικρανική κρίση. Έτσι, η καταγραφή των αιμοδυναμικών μεταβολών κατά τη διάρκεια της κρίσης οδηγεί στην καλύτερη κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού.

Ο Nowak A et al, 2009, παρουσίασε τα αποτελέσματα των μετρήσεων αιμοδυναμικών παραμέτρων στα μεσοδιαστήματα κρίσεων, κατά τη διάρκεια των κρίσεων, σε φυσιολογικές συνθήκες και μετά από πρόκληση. Η επίδραση από τις τριπτάνες στην εγκεφαλική κυκλοφορία έχει περιγραφεί. Δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο ρόλος του TCD στην ύπαρξη ανοιχτού ωοειδούς τρήματος σε ασθενείς με ημικρανία.

Αιμοδυναμικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στη μελέτη του Zanette E M et al, 1992, όπου στόχος ήταν η συσχέτιση των τιμών στα μεσοδιαστήματα των κρίσεων και κατά τη διάρκεια των κρίσεων της ταχύτητας αιματικής ροής και του δείκτη σφυγμικότητας στην πρόσθια, στη μέση και την οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία. Στην παρούσα εργασία το δείγμα ασθενών ήταν 31 ασθενείς (από τους οποίους 9 είχαν τη διάγνωση της ημικρανίας με αύρα και 22 ημικρανία χωρίς αύρα), οι οποίοι εξετάστηκαν στα μεσοδιαστήματα ημικρανίας και κατά την διάρκεια κρίσης με TCD. Κατά τη διάρκεια ημικρανίας με αύρα μετρήθηκαν μειωμένες ταχύτητες (μερικώς η διαστολική ταχύτητα [ $p = 0.05$ ]) με αυξημένο δείκτη σφυγμικότητας ( $p = 0.05$ ), ενώ στους ασθενείς χωρίς αύρα μετρήθηκαν αυξημένες ταχύτητες ( $p < 0.02$ ) και μειωμένος δείκτης σφυγμικότητας. Σε καμία φάση δε βρέθηκαν διαφορές στην ΑΠ και στο σφυγμό.

Από το Mounzer Y Kassab et al, 2007, εξετάστηκε η εγκεφαλική κυκλοφορία κατά την διάρκεια ημικρανικής κρίσης σε ασθενείς με ημικρανία με ή χωρίς αύρα και σε συσχέτιση με ένα πειραματικό μοντέλο κεφαλαλγίας που προκαλείται από νιτρογλυκερίνη. Την ομάδα ελέγχου αποτελούσαν άτομα χωρίς διάγνωση. Η ταχύτητα αιματικής ροής και ο δείκτης σφυγμικότητας μετρήθηκε στα μεσοδιαστήματα και κατά την διάρκεια της κρίσης. Στους υγιείς προσδιορίστηκε η ταχύτητα αιματικής ροής και ο δείκτης σφυγμικότητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία σε ηρεμία και μετά από έγχυση 0.125, 0.25 και 0.5 microg/kg/min NTG.

Στους ασθενείς με ημικρανία προέκυψε μία στατιστικώς έγκυρη αύξηση της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στην αριστερή σπονδυλική αρτηρία και στο δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς σπονδυλικής αρτηρίας κατά την διάρκεια αυτόματης ημικρανίας. Στην ομάδα ελέγχου όλες οι ταχύτητες ήταν μειωμένες μετά την έγχυση νιτρογλυκερίνης. Η δοκιμή με τη νιτρογλυκερίνη ανέδειξε ίσως τα αναμενόμενα και ουσιαστικά διαφορετικά αποτελέσματα που αφορούν τις αγγειακές αντιδράσεις συγκριτικά με αυτά που διαπιστώνονται στην αυτόματη ημικρανία.

Ο Valikonics A et al, 1996, μελέτησε τις μεταβολές στη διάμετρο των ενδοκράνιων αγγείων, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας. Μεταβολές παρατηρούνται στις ταχύτητες αιματικής ροής και την εγκεφαλική αγγειοκινητική αντίδραση των ενδοκράνιων αγγείων σε ασθενείς με ημικρανία, τόσο στα μεσοδιαστήματα των κρίσεων, όσο και κατά τη διάρκεια της κρίσης.

Για τον καθορισμό των ενδοκράνιων αιμοδυναμικών συνθηκών σε πάσχοντες από ημικρανία και σε υγιείς πραγματοποιήθηκε μέτρηση της ταχύτητας αιματικής ροής με διακρανιακό υπέρηχο στη μέση εγκεφαλική αρτηρία σε περίοδο έλλειψης κεφαλαλγίας σε 51 ασθενείς και σε 101 υγιείς μάρτυρες.

Η αγγειοκινητική αντιδραστικότητα μετρήθηκε μετά από ενδοφλέβια έγχυση ακεταζολαμίδης σε 12 ασθενείς με τη διάγνωση της ημικρανίας και σε 12 εξεταζόμενους χωρίς τη διάγνωση της ημικρανίας. Η τιμή βάσης της μέσης ταχύτητας ήταν στατιστικώς έγκυρα υψηλότερη στους ασθενείς με ημικρανία (70 έναντι 65 και 72 έναντι 65 cm/s με  $P = 0.02$  και  $P = 0.0007$  στην αριστερή και δεξιά πλευρά αντιστοίχως).

Η διαφορά παρέμεινε κατά τη διάρκεια της πρόκλησης με ακεταζολαμίδα. Η αντίδραση, εννοώντας την πορεία της ανταπόκρισης, δεν ήταν διαφορετική ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών και την ομάδα ελέγχου. Παρά τη στατιστική εγκυρότητα η απόλυτη διαφορά ήταν πολύ μικρή.

Ο Arjona A et al εξέτασε το 2007 τις αιμοδυναμικές μεταβολές στο μεσοδιάστημα ημικρανικών κρίσεων με στόχο τη σύγκριση των αποτελεσμάτων με αυτά στις περιπτώσεις κεφαλαλγίας τάσης. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν το TCD. 36 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα και 51 ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης, σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας Κεφαλαλγίας, συμμετείχαν στην έρευνα. 44 υγιείς συγκεκριμένης ηλικίας και φύλου αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Ελέγχθησαν η μέση ταχύτητα αιματικής ροής (time-averaged mean velocity, TAMV), ο δείκτης σφυγμικότητας (PI) και ο δείκτης συγκράτησης της αναπνοής (BHI) με TCD στη μέση εγκεφαλική αρτηρία.

Η TAMV μετρήθηκε υψηλότερη σε ημικρανία χωρίς αύρα, συγκριτικά με κεφαλαλγία τάσης  $p = 0.034$ . Δεν υπήρχαν διαφορές στις ομάδες σε ό,τι αφορά τον PI ή BHI.

Ο Thie A et al στην μελέτη του 1990, εξέτασε με TCD, στις φάσεις με και χωρίς κεφαλαλγία, 13 ασθενείς με τη διάγνωση της κοινής ημικρανίας και 5 με τη διάγνωση της κλασικής ημικρανίας.

Δύο διαφορετικά διακριτά μοτίβα αλλαγών της αιματικής ροής ανιχνεύτηκαν και ισχύουν αφενός για την κοινή και αφετέρου για την κλασική ημικρανία. Κατά τη διάρκεια των κρίσεων σε ασθενείς με κοινή ημικρανία μετρήθηκαν μειωμένες ταχύτητες σε συνδυασμό με αυξημένα δυναμικά σφυγμού. Οι θόρυβοι αιματικής ροής που ακούγονται κατά τη λήψη της φασματικής κυματομορφής και κατά τη φάση άνευ κεφαλαλγίας συχνά εξαφανίζονταν. Αντιθέτως, ευρήματα στην κλασική ημικρανία, κατά την διάρκεια κεφαλαλγίας, αποτελούσαν αυξημένες ταχύτητες αιματικής ροής, χαμηλός δείκτης σφυγμικότητας και έντονοι θόρυβοι από την αιματική ροή κατά τη λήψη της φασματικής κυματομορφής. Αυτά τα ευρήματα ήταν διάχυτα και δεν συνέπιπταν με την πλευρά της κεφαλαλγίας ή την πλευρά της νευρολογικής αύρας.

Μονόπλευρες μεταβολές συμβαίνουν στην τραχηλική έσω καρωτίδα και τη βασική αρτηρία σε κάθε μορφή ημικρανίας. Οι μεταβολές αυτές αντιπροσωπεύουν μεταβολές στη διάμετρο των αρτηριών των μεγάλων αγγείων, οδηγώντας σε αγγειοδιαστολή κατά την διάρκεια κρίσεων στην κοινή ημικρανία και συστολή κατά τη διάρκεια της κλασικής ημικρανίας.

Ο Sedighi B et al ξεκίνησε από την υπόθεση ότι πρωταρχικός παθοφυσιολογικός παράγοντας της ημικρανίας είναι μια ανισορροπία της εγκεφαλικής αγγειακής αντίδρασης. Η παρούσα μελέτη στοχεύει στην εύρεση αιμοδυναμικών μεταβολών στα μεσοδιαστήματα της κλασικής ημικρανίας χρησιμοποιώντας το διακρανιακό Doppler.

Για το σκοπό αυτό εξετάστηκαν 46 ασθενείς εκ των οποίων 23 με τη διάγνωση της ημικρανίας και 23 χωρίς διάγνωση. Χρησιμοποιήθηκε το διακρανιακό Doppler και μέσω του κροταφικού παραθύρου εξετάστηκε η μέση, πρόσθια και οπίσθια αρτηρία με τον ηχοβολέα συχνότητας 2 MHz.

Η ταχύτητα αιματικής ροής στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία μετρήθηκε πριν, κατά την διάρκεια και μετά από πρόκληση. Δοκιμή πρόκλησης αποτέλεσε ο ερεθισμός με διαλείποντα φωτεινά ερεθίσματα των 100 seconds.

Πριν από την πρόκληση η οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία εμφανίζει υψηλότερη μέγιστη συστολική ταχύτητα στους ασθενείς με ημικρανία, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.



Οι αλλαγές στην ταχύτητα, κατά την διάρκεια της πρόκλησης, δεν ήταν στατιστικώς έγκυρες. Μετά την δοκιμασία πρόκλησης η συστολική ταχύτητα αυξήθηκε στατιστικώς έγκυρα. Η διαγνωστική ακρίβεια των μεταβολών της μέγιστης συστολικής ταχύτητας στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία για τους ασθενείς με ημικρανία κυμαίνεται στο 72,3%.

Η πυροδότηση επώδυνου ερεθίσματος, όπως αυτό μπορεί να συμβεί στην περίπτωση της ημικρανίας, με την χαρακτηριστική κατανομή και τους γνωστούς ποιοτικούς χαρακτήρες, οφείλεται στην ενεργοποίηση ενός σύνθετου υπόβαθρου. Από τη μία αναγνωρίζεται ένα νευρο-βιοχημικό υπόστρωμα με αλγοϋποδοχείς που φέρουν νευροπεπτίδια, όπως η ουσία P (πολυπεπτίδιο, δείκτης μέτρησης για τον πόνο) και το CGRP πεπτίδιο, που σχετίζεται με το γονίδιο του υποδοχέα της καλσιτονίνης, νευρικές αισθητικές ίνες και αισθητικοί νευρώνες, βιοχημικοί δείκτες, π.χ. υποδοχείς που εκφράζονται πάνω στα κύτταρα, όπως AMPA και NMDA, νευροδιαβιβαστές, όπως γλουταμινικό, νευροκίνη και GABA. Από την άλλη ανιχνεύονται αγγειοκινητικές διεργασίες και φλεγμονή με εμπλοκή κυτοκινών και NO. Το πολυδιάστατο αιτιοπαθολογικό υπόστρωμα της ημικρανίας αποτέλεσε αντικείμενο επιστημονικής μελέτης τα τελευταία 30 χρόνια. Επειδή ο αιτιοπαθολογικός μηχανισμός υπερβαίνει το σκέλος της οδού του πόνου, ήταν απαραίτητη η διερεύνηση με αναίμακτες, επαναλήψιμες και αξιόπιστες μεθόδους όπως η αξονική τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT), η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η μαγνητική αγγειογραφία (MRA) και το διακρανιακό Doppler (TCD). Το TCD δεν ικανοποίησε, βάσει αποτελεσμάτων, τους συγγραφείς της παρούσας μελέτης ως διαγνωστικό εργαλείο και μέσο παρακολούθησης της ημικρανίας, μετρώντας τις μεταβολές της εγκεφαλικής αιματικής ροής κατά την διάρκεια ημικρανίας (Schytz H W, 2019). Στόχος των συγγραφέων της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η αναζήτηση άλλων μεθόδων για την έρευνα των αιμοδυναμικών μεταβολών που συντελούνται κατά τη διάρκεια κεφαλαλγίας, πριν την από έναρξη αυτής και μετά το τέλος της. Οπότε, μελετώντας εξετάσεις SPECT διέκριναν ξεκάθαρα αλλαγές στη φλοιική αιμάτωση σε ασθενείς με ημικρανία με αύρα, όπως και ποσοτικές και ποιοτικές διαφορές, στην φλοιική αιμάτωση ανάμεσα σε ασθενείς που εμφανίζουν ημικρανία με και χωρίς αύρα. Εξετάσεις με PET αναδεικνύουν την τοπική ενεργοποίηση δομικών συστατικών του εγκεφάλου που σχετίζονται με κεφαλαλγία και ειδικότητα δομής που αντιστοιχεί σε συγκεκριμένο

τύπο πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας. Η MRA έχει αναδείξει μεταβολές στα μεγάλα αγγεία κατά την διάρκεια ημικρανίας με αύρα.

Οι Lassen L H et al 2008 εξέτασαν τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ημικρανίας, εστιάζοντας στο CGRP που αποτελεί έναν πολύ σημαντικό παράγοντα. Το CGRP είναι ο πιο δραστικός αγγειοδιαστολέας σε απομονωμένα εγκεφαλικά αγγεία και μπορεί να προκαλέσει κρίσεις ημικρανίας. Αναπόφευκτα, τη σύγχρονη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ημικρανίας αποτέλεσαν δύο εκλεκτικοί ανταγωνιστές του υποδοχέα CGRP. Ο τρόπος δράσης του εξετάστηκε στην παρούσα μελέτη με ενδοφλέβια χορήγηση human alpha-CGRP (halphaCGRP) και μελετήθηκε η επίδρασή του στα ενδοκράνια αγγεία. Η έγχυση halphaCGRP (2 µg/min) ή εικονικού φαρμάκου για χρονικό διάστημα 20 min πραγματοποιήθηκε σε ένα σύνολο 12 ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα στα μεσοδιαστήματα των κρίσεων.

Μέθοδοι εξέτασης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, αποτέλεσαν η αξονική τομογραφία μονοφωτονιακής εκπομπής (SPECT) με εισπνοή του ραδιοϊσοτόπου Ξένον (Xenon-133) για τον προσδιορισμό της τοπικής αιματικής ροής εγκεφάλου (rCBF) και ο διακρανιακός υπέρηχος (TCD), για τον προσδιορισμό της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής {V (mean)}.

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην εγκεφαλική αιματική ροή μετά το τέλος της έγχυσης [1.2% +/- 1.7 με halphaCGRP, vs. -1.6% +/- 3.1 και με εικονικό φάρμακο (mean +/- SD)] (P = 0.43).

Η ταχύτητα V (mean) στη μέση εγκεφαλική αρτηρία ήταν μειωμένη κατά 13.5% +/- 3.6 με halphaCGRP έναντι 0.6% +/- 1.8 με εικονικό φάρμακο (P < 0.005). Η rCBF ήταν αμετάβλητη, που αποδεικνύει διαστολή της MCA. Το halphaCGRP προκαλεί μείωση της MAP (12%) (P < 0.005) και μια αύξηση της σφύξης (58%) (P < 0.0001).

Ο Nowaczewska M et al, 2021, εξέτασαν την επίδραση της ερενουμάμπης σε πληθυσμό ασθενών με ημικρανία. Αποδεικνύεται ο επιλεκτικός προστατευτικός ρόλος της ουσίας, αφού δεν ανταποκρίθηκαν όλοι οι ασθενείς στην θεραπεία. Η μέτρηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής αποτέλεσε αντικείμενο εξέτασης, ώστε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας για την επιλογή των κατάλληλων ασθενών που θα ανταποκρίνονταν στη θεραπεία.

Στόχος της μελέτης ήταν η συσχέτιση των μεταβολών στην εγκεφαλική αιματική ροή (με TCD) στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί η παράμετρος αυτή στην επιλογή των κατάλληλων ασθενών για την συγκεκριμένη θεραπεία.

Για το σκοπό της μελέτης, εξετάστηκαν ασθενείς που είχαν λάβει ερενουμάμπη με διακρανιακό Doppler 6 εβδομάδες πριν και 6 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Καλά ανταποκρινόμενοι θεωρήθηκαν αυτοί οι ασθενείς που εμφάνισαν μεγαλύτερη του 50% μείωση των ημερών με ημικρανία το μήνα. Το σύνολο των ασθενών που συμμετείχαν ήταν 30 θηλυκού φύλου με μέσο όρο ηλικίας τα 40 έτη, εκ των οποίων 16 με τη διάγνωση της χρόνιας ημικρανίας.

Οι 14 εμφάνιζαν κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών (ΜΟΗ) και οι 19 ανταποκρίθηκαν καλά στη θεραπεία. Οι αρχικές τιμές ταχύτητας αιματικής ροής Vm στις δεξιές εγκεφαλικές αρτηρίες, όπως και στη βασική αρτηρία, ήταν στατιστικώς έγκυρα χαμηλότερες στους καλά ανταποκρινόμενους στη θεραπεία (πριν τη θεραπεία) συγκριτικά με αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Μετά τη θεραπεία μετρήθηκαν όλες οι ταχύτητες αυξημένες σε όλες τις αρτηρίες συγκριτικά με τις αρχικές τιμές και μόνο σε αυτούς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.

Στη μελέτη του M Silvestrini et al, 1995, στόχος ήταν η αξιολόγηση της εγκεφαλικής αγγειακής αντιδραστικότητας σε υπερκαπνία, στο πλαίσιο διερεύνησης μεταβολών των ταχυτήτων αιματικής ροής στην πρόσθια, μέση και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, που θα φανούν χρήσιμες τόσο στη παθοφυσιολογία, όσο και στη θεραπεία ασθενών με ημικρανία. Η μέθοδος εξέτασης ήταν το διακρανιακό Doppler και οι ασθενείς, στο σύνολο 16, έφεραν τη διάγνωση της ημικρανίας χωρίς αύρα.

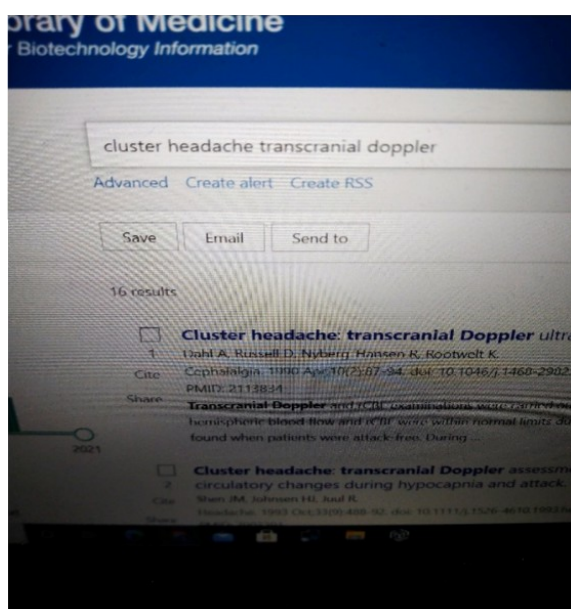
Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν στα μεσοδιαστήματα ημικρανικών κρίσεων, όπου δεν εμφάνιζαν κεφαλαλγία και κατά την διάρκεια κρίσεων ημικρανίας. Η αγγειοκινητική αντιδραστικότητα αξιολογήθηκε με τον δείκτη δοκιμασίας συγκράτησης της αναπνοής (BHI), λαμβάνοντας το πηλίκο της ποσοστιαίας της μέσης τιμής ταχύτητας αιματικής ροής που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της προσπάθειας συγκράτησης

αναπνοής προς τα δευτερόλεπτα που μπορούν να κρατήσουν οι ασθενείς την αναπνοή τους μετά από μια φυσιολογική εισπνοή.

Η απάντηση στην προσπάθεια συγκράτησης της αναπνοής ήταν παρόμοια για όλες τις αρτηρίες και για όλους τους εξεταζόμενους (ασθενείς, ομάδα ελέγχου) κατά τα μεσοδιαστήματα των κρίσεων. Κατά τη διάρκεια της ημικρανίας, ο δείκτης συγκράτησης της αναπνοής στους ασθενείς μετρήθηκε πιο χαμηλός συγκριτικά με το μεσοδιάστημα σε όλες τις αρτηρίες ( $P < .001$ ). Δεν υπήρχε διαφορά από πλευρά σε πλευρά στην αγγειοκινητική αντιδραστικότητα στους ασθενείς στα μεσοδιαστήματα και κατά τη διάρκεια των ημικρανικών κρίσεων.

### Αθροιστική κεφαλαλγία

Από τις 16 μελέτες που αναγνωρίστηκαν μέσω της μηχανής αναζήτησης Pubmed χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά "cluster headache" και "transcranial doppler", 7 πληρούσαν τα κριτήρια της παρούσης μελέτης. Πρόκειται για μία συστηματική ανασκόπηση, δύο αναλυτικές μελέτες παρεμβάσεως με τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και τέσσερις αναλυτικές μελέτες παρατηρήσεως ασθενών-μαρτύρων.



Αποκλείστηκαν οι μελέτες που εξέταζαν την περίπτωση της αθροιστικής κεφαλαλγίας σε ειδική κατηγορία ασθενών, με δεξιο-αριστερή διαφυγή και μεσοκολπική επικοινωνία στην καρδιά ή συγκριτικές μελέτες μεταξύ ασθενών με ημικρανία και αθροιστική κεφαλαλγία.

Στην συστηματική ανασκόπηση του Micieli G et al,1998, αναλύεται διεξοδικά η χρήση του διακρανιακού Doppler στις αγγειακές μορφές της κεφαλαλγίας, στις οποίες συγκαταλέγεται η αθροιστική κεφαλαλγία.

Η έρευνα του J M Shen,1993, εστίασε στην δυναμική των αγγειοκινητικών μεταβολών που συμβαίνουν σε κρίσεις αθροιστικής κεφαλαλγίας κατά την υπέρπνοια και την επακόλουθη υποκαπνία. Η αγγειοκινητική αντίδραση σε συνθήκες υποκαπνίας προκληθείσα με υπέρπνοια, σε εθελοντές με και χωρίς τη διάγνωση της αθροιστικής κεφαλαλγίας, εξετάστηκε με υπερηχογραφική παρακολούθηση των ταχυτήτων αιματικής ροής της πρόσθιας και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και εκφράστηκε ως ο λόγος σχετικής μεταβολής της αιματικής ροής προς τη μείωση της μερικής πίεσεως του CO<sub>2</sub>(V) (%) PCO<sub>2</sub> σε kPa (V/P ETCO<sub>2</sub>). Στόχος ήταν η ανάδειξη και περιγραφή των αγγειακών μεταβολών κατά τη διάρκεια κρίσεων κεφαλαλγίας. Κατά την υπέρπνοια, και με την πρόκληση κεφαλαλγίας, η ταχύτητα αιματικής ροής στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία στο τέλος της κεφαλαλγίας ήταν χαμηλότερη συγκριτικά με το στάδιο της άφεσης (P < 0.05 στην συμπτωματική πλευρά) και σαφώς χαμηλότερη από τις τιμές στους υγιείς εξεταζόμενους. Κατά την άφεση, η ταχύτητα στην ACA της συμπτωματικής πλευράς ήταν υψηλότερη ((P < 0.05). Η αγγειοκινητική αντίδραση της ACA ήταν χαμηλότερη στο τέλος της κρίσης κεφαλαλγίας συγκριτικά με την χρονική περίοδο της άφεσης και σε σχέση με τους υγιείς εξεταζόμενους (τέλος κεφαλαλγίας vs άφεση στην μη συμπτωματική πλευρά, P < 0.01; στην συμπτωματική πλευρά, P > 0.1). Σε ό,τι αφορά τη μερική πίεση του CO<sub>2</sub>, παρατηρείται πτώση στα πρώτα 30 λεπτά μετά την έναρξη της κεφαλαλγίας σε έναν από τους ασθενείς με σοβαρή κρίση κεφαλαλγίας. Η ταχύτητα της ACA μειώνεται αξιοσημείωτα και στις δύο πλευρές, σε πρώιμο στάδιο της κρίσης κεφαλαλγίας και μετά την υπέρπνοια. Η ταχύτητα στη μέση εγκεφαλική αρτηρία μειώνεται 30 λεπτά μετά την έναρξη της κεφαλαλγίας στην συμπτωματική πλευρά και μετά τα 50 λεπτά στην ασυμπτωματική πλευρά.

Τα αποτελέσματα αυτά συμπίπτουν με αυτά της πρώτης μελέτης που διεξήχθη, σχετικά με την αθροιστική κεφαλαλγία και τις αιμοδυναμικές μεταβολές που την διέπουν, του A Dahl et al, 1990, στην οποία οι κρίσεις κεφαλαλγίας, αυτόματες και προκληθείσες με νιτρογλυκερίνη, ήταν συνυφασμένες με αμφοτερόπλευρη πτώση της ταχύτητας της αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία. Η πτώση αυτή ήταν πιο

σημαντική στη συμπτωματική πλευρά, αλλά όχι στατιστικά έγκυρη. Η μέση ημισφαιρική εγκεφαλική αιματική ροή ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων στις προκλητές κρίσεις και άγγιζαν τις τιμές αυτών στους ασθενείς χωρίς κεφαλαλγία. Κατά την διάρκεια κρίσεων κεφαλαλγίας οι ταχύτητες μετρήθηκαν στατιστικώς έγκυρα υψηλότερες στη μέση εγκεφαλική αρτηρία ιδιαίτερα της συμπτωματικής πλευράς. Σε αντίθεση με τις αυτόματες κεφαλαλγίες, στις κεφαλαλγίες προκληθείσες από νιτρογλυκερίνη παρατηρείται μείωση της ταχύτητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, ιδιαίτερα σημαντική στη συμπτωματική πλευρά.

Ο Nielsen TH et al, 2009, μελέτησε την ασυμμετρία των κροταφικών αρτηριών κατά την διάρκεια αθροιστικής κεφαλαλγίας. Με αφετηρία τη μείωση της ταχύτητας αιματικής ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία αμφοτερόπλευρα, η έρευνα εστιάζει στην περίπτωση εξωκράνιας αγγειοδιαστολής κατά την διάρκεια αυτόματων κρίσεων αθροιστικής κεφαλαλγίας. Για αυτό το σκοπό μετρήθηκε η διάμετρος της επιπολής κροταφικής αρτηρίας της συμπτωματικής και μη πλευράς κατά την διάρκεια κρίσεων κεφαλαλγίας και στα ελεύθερα από κεφαλαλγία διαστήματα. Κατά την διάρκεια κεφαλαλγίας η διάμετρος της επιπολής κροταφικής αρτηρίας στην συμπτωματική πλευρά ήταν μεγαλύτερη.

Στην μελέτη του Gawel MJ et al, 1990, παρουσιάζεται, επιπροσθέτως στα παραπάνω επιστημονικά δεδομένα, μια βαρύτητα στη συμπαθητική βλάβη του αγγειοκινητικού ελέγχου της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στην πλευρά του πόνου κατά την διάρκεια αθροιστικής κεφαλαλγίας. Στις περιπτώσεις 119 ασθενών με αθροιστική κεφαλαλγία μετρήθηκε η αντιδραστικότητα σε διοξείδιο του άνθρακα (CO<sub>2</sub>) κατά την διάρκεια αθροιστικής κεφαλαλγίας και στα μεσοδιαστήματα των κρίσεων κεφαλαλγίας. Η αντιδραστικότητα ήταν μικρότερη κατά τη διάρκεια της κεφαλαλγίας και μόνο από τη συμπτωματική πλευρά. Επίσης, με την εφαρμογή της μεθόδου SPECT απεικονίστηκε βλάβη στο πλέγμα του σπληαιώδη κόλπου, που αποτελεί το κεντρικό χαρακτηριστικό της αθροιστικής κεφαλαλγίας, η οποία βλάβη υποχωρεί, όταν υφίεται ο πόνος. Μεταβολές στην συμπαθητική απορροή, σε αυτό το σημείο, εξηγεί ίσως τις μεταβολές που παρατηρούνται στην αντιδραστικότητα της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας.

Η μελέτη του Gorska I et al, 1995, υποστηρίζει ότι είναι αμφιλεγόμενες οι παρατηρήσεις σχετικά με τις μεταβολές που παρατηρούνται στην αιματική ροή σε

κεντρικές εγκεφαλικές αρτηρίες. Κάποιοι συγγραφείς δεν περιγράφουν μεταβολές και άλλοι περιγράφουν ελάττωση της αιματικής ροής. Αυτά τα αποτελέσματα βασίζονται σε μεμονωμένες παρατηρήσεις και στην ομαδοποίηση της μέσης τιμής των ταχυτήτων αιματικής ροής. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι η ταχύτητα αιματικής ροής ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα στην κεφαλαλγία τάσης (8 περιστατικά) και στην αθροιστική κεφαλαλγία (7 περιστατικά) συγκριτικά με την ομάδα σύγκρισης αποτελούμενη από 35 υγιείς εξεταζόμενους. Στην ημικρανία, χωρίς αύρα (20 περιστατικά) και με αύρα (11 περιστατικά), παρατηρήθηκε μείωση της αιματικής ροής. Στο 50% αυτών των περιπτώσεων η μείωση της αιματικής ροής παρατηρήθηκε στην πρόσθια και μέση εγκεφαλική αρτηρία της μιας πλευράς.

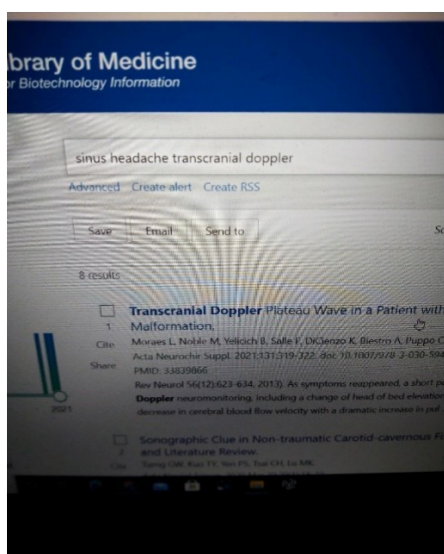
Η μελέτη των Afra J et al, 1995, επικεντρώνεται στην τοπική εγκεφαλική αιματική ροή με Tc99m-HMPAO SPECT και την μέτρηση της ταχύτητας της αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία με TCD. Στην έρευνα συμμετείχαν 19 άτομα, εκ των οποίων τα 9 υποβλήθηκαν σε πλήρη έλεγχο, 4 άτομα εξετάστηκαν μόνο με διακρανιακό υπέρηχο και 6 εξετάστηκαν μόνο με SPECT. Η παρακολούθηση πραγματοποιήθηκε κατά την διάρκεια αυτόματων και προκλητών κρίσεων κεφαλαλγίας και στο μεσοδιάστημα αυτών. Από τους ασθενείς 6 εμφάνισαν αυξημένη μετωπιαία διάχυση, 2 ασθενείς μειωμένη μετωπιαία διάχυση, ενώ δεν υπήρχε μεταβολή στην εγκεφαλική αιματική ροή συγκριτικά με τις φάσεις άνευ κεφαλαλγίας σε 7 ασθενείς. Η στατιστική ανάλυση των ταχυτήτων στη μέση εγκεφαλική αρτηρία 13 ασθενών ανέδειξε μια στατιστικώς έγκυρη πτώση στη μέση ταχύτητα αιματικής ροής σε συσχέτιση με τις περιόδους έλλειψης κεφαλαλγίας της συμπτωματικής πλευράς.

### **2.1.2 Δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες**

#### **Κεφαλαλγία και ιγμορίτιδα**

Σχετικά με την κεφαλαλγία σε παθήσεις ρινός και των παραρρινίων κόλπων, καθώς και σε θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων, συμπεριλήφθηκαν 4 από τις συνολικά 8 μελέτες που αναγνωρίστηκαν μέσω της μηχανής αναζήτησης Pubmed, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά "sinus headache" και "transcranial doppler".

Οι 4 μελέτες που αποκλείστηκαν αφορούσαν ασθενή με δυσπλασία Pseudo-Chiari (όπου η διαρροή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, μπορεί να προκαλέσει μετατόπιση των παρεγκεφαλιδικών αμυγδαλών και να προκληθούν παρόμοια συμπτώματα με κεφαλαλγία και αυχεναλγία, όπως συμβαίνει στην δυσπλασία του Chiari τύπου I), έρευνα που μελετούσε την αθροιστική κεφαλαλγία, μία αναφορά περιστατικού με ημικρανία και καρδιακή αρρυθμία σε ασθενή, που θεραπευτικά αντιμετωπίστηκε με την εμφύτευση βηματοδότη, και τέλος, περίπτωση ασθενούς με Call-Fleming σύνδρομο μετά τον τοκετό, το οποίο συγκαταλέγεται στις περιπτώσεις αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσυστολής και συνοδεύεται από κεφαλαλγία.



Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν (μία περιγραφική μελέτη περιστατικού με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και τρεις αναλυτικές μελέτες παρατηρήσεως ασθενών-μαρτύρων) στόχευαν στην καταγραφή ενδοκράνιων μεταβολών της αιματικής ροής σε καταστάσεις, όπως καρωτιδοσηραγγώδες συρίγγιο, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, θρόμβωση φλεβωδών κόλπων και χρόνιες, μη χειρουργηθείσες παθολογίες ρινός, οι οποίες συνοδεύονται από κεφαλαλγία.

Έτσι λοιπόν, στην παρουσίαση περιστατικού του Tseng GW et al, 2020, ασθενής με μη τραυματικό καρωτιδοσυραγγώδη συρίγγιο εξετάζεται με τη μέθοδο του διακρανιακού Doppler και αποκαλύπτεται παρεκκλίνον πρότυπο αιματικής ροής στο καρωτιδικό σιφώνιο της ίδιας πλευράς, με υψηλή ταχύτητα αιματικής ροής και χαμηλές αντιστάσεις. Προηγούμενη διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας του εγκεφάλου δεν είχε αναδείξει παθολογικά ευρήματα.



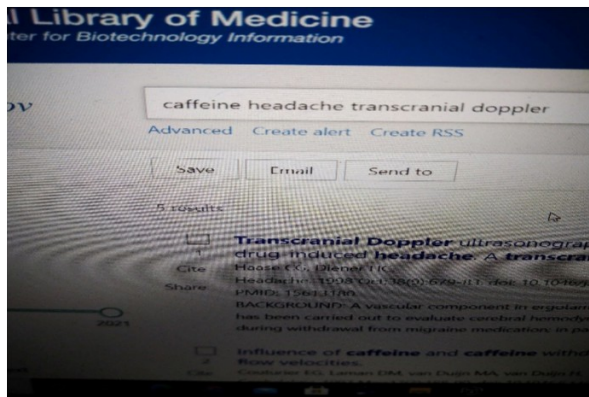
Η ανίχνευση χαμηλής σφυγμικότητας σημάτων (Pulsatility index < 0.6) με τη χρήση διακρανιακού Doppler δια μέσου των οφθαλμικών κόγχων στην περιοχή του καρωτιδικού σιφωνίου, αποτελεί γεγονός μη σύνηθες, μιας και η εμφάνιση αυτών των σημάτων συνδέεται με περιπτώσεις αρτηριοφλεβωδών δυσπλασιών, περιφερικά αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων και φλεβώδεις σχηματισμούς. Τα σήματα αυτά ανιχνεύτηκαν στην περιοχή του καρωτιδικού σιφωνίου σε 16 από 3225 περιπτώσεις ασθενών με φυσιολογική μέση ταχύτητα αιματικής ροής [mean +/- SD], 62 +/- 11 cm/s, δείκτη σφυγμικότητας PI [mean +/- SD], 0.41 +/- 0.08 και εύρος βάθους από 46 έως 72 mm. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν κλινική συμπτωματολογία με κεφαλαλγία, ζάλη και εμβοές ώτων, χωρίς να επιβεβαιωθεί κάποια από τις παραπάνω παθολογίες {Gymnopoulos et al,1996}.

Σε χρόνιες παθολογίες ρινός καταγράφονται μεταβολές της εγκεφαλικής αιματικής ροής με αυξημένες ταχύτητες αιματικής ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία, την πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία και βασική αρτηρία ( $p < 0.05$ ), καθώς και μειωμένος δείκτης σφυγμικότητας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Προέκυψε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στον δείκτη σφυγμικότητας και την ένταση της κεφαλαλγίας (Beridze M et al, 2009).

Στην περίπτωση θρόμβωσης εγκεφαλικής φλέβας, όπως π.χ. θρόμβωση στον ανώτερο οβελιαίο κόλπο, ανιχνεύονται αυξημένες ταχύτητες αιματικής ροής στη βαθιά μέση εγκεφαλική φλέβα, στη βασική φλέβα του Rosenthal ή τον ευθύ κόλπο (Canhão P et al, 1998).

### **Κεφαλαλγία και καφές**

Σχετικά με την κεφαλαλγία που προκαλείται από στέρηση του καφέ συμπεριλήφθηκαν 2 μελέτες (δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, εκ των οποίων η μία ήταν διπλή τυφλή) από τις συνολικά 5 που αναγνωρίστηκαν μέσω της μηχανής αναζήτησης Pubmed, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά "caffeine headache" και "transcranial doppler".



Αποκλείστηκαν 3 μελέτες, οι οποίες αφορούσαν ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως νεφροπαθείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, και μία περίπτωση λεχώνας με οπίσθια αναστρέψιμη εγκεφαλοπάθεια και υπαραχνοειδή αιμορραγία που αναγνωρίστηκε από τη μηχανή αναζήτησης λόγω της χορήγησης καφεΐνης, για την αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας της.

Όπως προκύπτει από την μελέτη του Couturier EG et al, 1997, πολύ νωρίς αναγνωρίστηκε η επίδραση της κατανάλωσης του καφέ και η σχετική αποχή από αυτήν τη συνήθεια, στην πρόκληση κεφαλαλγίας, συχνά ημικρανικού τύπου. Σε μετρήσεις με TCD καταγράφηκαν μεταβολές στις ταχύτητες αιματικής ροής των εγκεφαλικών αρτηριών κατά την διάρκεια της έναρξης των κρίσεων κεφαλαλγίας και στα μεσοδιαστήματα αυτών.

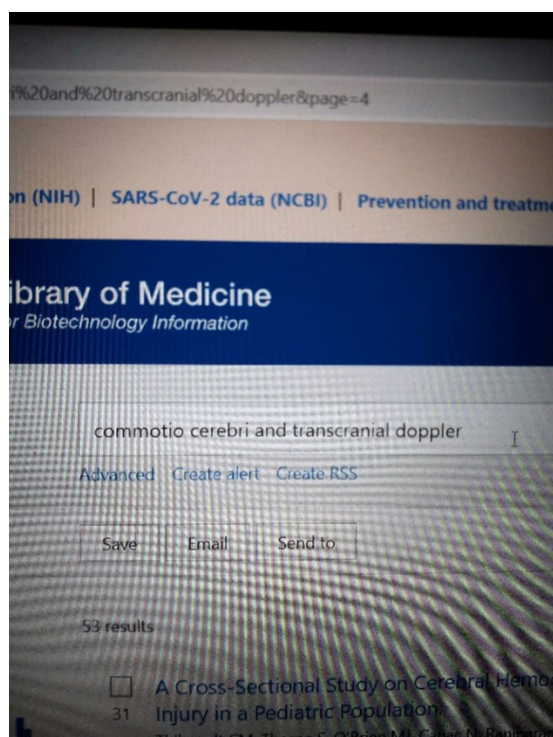
Στόχος της μελέτης ήταν η καταγραφή των αιμοδυναμικών παραμέτρων στην έναρξη της κεφαλαλγίας και των πιθανών επακόλουθων μεταβολών της αιματικής ροής στις αρτηρίες του εγκεφάλου στο πλαίσιο κατανάλωσης καφέ σε εξεταζόμενους χωρίς ιστορικό κεφαλαλγίας.

Μετά την παρέλευση 24ώρου αποχής από την κατανάλωση καφέ οι μισοί από τους εθελοντές που συμμετείχαν στη μελέτη παρουσίασαν κλινικά ένα σύνδρομο στέρησης από καφέ με κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα, κόπωση, άγχος και δυσκολία στη συγκέντρωση. Υπερηχογραφικά μετρήθηκαν αυξημένες ταχύτητες αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία και στη βασική αρτηρία.

Ο αριθμός εθελοντών που συμμετείχε ήταν είκοσι (20). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι μετά την κατανάλωση του καφέ τόσο τα κλινικά συμπτώματα, όσο και τα υπερηχογραφικά ευρήματα παρέρχονταν εντός μιας ώρας.

Παρόμοια μελέτη διεξήχθη από τον Jones HE et al, 2000, στην οποία συμμετείχαν δέκα εθελοντές που καταλάωναν μία μέτρια ποσότητα καφέ σε καθημερινή βάση (μέση τιμή 333 mg/ημέρα). Σε αυτή τη διπλή τυφλή μελέτη οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε μονοήμερη σχετική αποχή από την καφεΐνη, κατά την διάρκεια της οποίας ελάμβαναν εικονικό φάρμακο με ή χωρίς καφεΐνη. Η ομάδα με το εικονικό φάρμακο χωρίς καφεΐνη εμφάνισε στο διακρανιακό Doppler αυξημένες ταχύτητες αιματικής ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία και στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία κατά την διάρκεια απόσυρσης από καφεΐνη.

## Μετατραυματική κεφαλαλγία



Επιλέχθησαν 4 από τις 53 μελέτες (αναλυτικές παρατηρήσεως ασθενών-μαρτύρων) που αναγνωρίστηκαν μέσω της μηχανής αναζήτησης Pubmed, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά "commotio cerebri" και "transcranial doppler", καθώς και "traumatic brain injury" and "transcranial doppler".

Στην μελέτη των Purkayastha S et al 2019 μελετήθηκαν οι ενδοκράνιες αιμοδυναμικές μεταβολές, που έπονταν των διαταραγμένων φυσιολογικών συνθηκών σε αθλητές που είχαν υποστεί κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ). Οι αλλαγές αυτές ενδεχομένως να ευθύνονται για την μετέπειτα έναρξη εκφυλιστικής νόσου και άνοιας.

Η γνώση του παθοφυσιολογικού υποστρώματος της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης και η παρακολούθησή της θεωρείται σημαντικός παράγοντας για τη βέλτιστη κλινική διαχείριση ασθενών με εγκατεστημένη εγκεφαλική βλάβη.

Ο σχεδιασμός της μελέτης αφορούσε τη μέτρηση των μεταβολών των αντιστάσεων των εγκεφαλικών αγγείων (CVR) και την καταγραφή της κλινικής εικόνας την 3<sup>η</sup>, 21<sup>η</sup> και 90<sup>η</sup> ημέρα μετά από διάσειση σε αθλητές και μη, με ΚΕΚ. Οι μεταβολές στην ταχύτητα αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία προσδιορίστηκαν μέσω της τεχνολογίας του διακρανιακού Doppler και η απάντηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής εκτιμήθηκε με βάση τις μετρήσεις της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO<sub>2</sub>) που αποτελεί ισχυρό ρυθμιστή της CBF σε συνθήκες νορμοκαπνίας, υπερκαπνίας (εισπνοή 8% CO<sub>2</sub>) και υποκαπνίας (μέσω υπέρπνοιας). Μεταβολή της (PaCO<sub>2</sub>) κατά 1mmHg επιφέρει αντίστοιχη μεταβολή της CBF κατά 3-4%.

Η CVR προσδιορίστηκε με βάση τη γραμμική σχέση της απάντησης της CBF στην PaCO<sub>2</sub>, η οποία περιορίζεται από τη μέγιστη αγγειοδιαστολή σε ακραία υπερκαπνία ή τη μέγιστη αγγειοσύσπαση σε μέγιστη υποκαπνία, κατά παρόμοιο τρόπο με την αυτορρύθμιση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης.

Η CVR ήταν μειωμένη κατά την οξεία φάση T1, που αντιστοιχεί στην 3<sup>η</sup> ημέρα ( $1.8 \pm 0.4U$ ;  $p = 0.0001$ ), στην υποξεία φάση T2, που αντιστοιχεί στην 21<sup>η</sup> ημέρα ( $2.0 \pm 0.4U$ ;  $p = 0.0017$ ), καθώς και στην φάση T3, που αντιστοιχεί στις 90 ημέρες μετά την κρανιοεγκεφαλική κάκωση ( $1.9 \pm 0.6U$ ;  $p = 0.023$ ) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $2.3 \pm 0.3U$ ).

Οι αθλητές που έχουν υποστεί ΚΕΚ εμφανίζουν περισσότερα συμπτώματα ( $2.5 \pm 3.0$  vs.  $12.1 \pm 7.0$ ;  $p < 0.0001$ ), μεγαλύτερη βαρύτητα ( $4.2 \pm 6.0$  vs.  $29.5 \pm 23.0$ ;  $p < 0.0001$ ), υψηλότερη βαθμολογία στο προσωπικό ερωτηματολόγιο Patient Health Questionnaire-9 score ( $2.2 \pm 2.0$  vs.  $9.1 \pm 6.0$ ;  $p = 0.0003$ ) κατά τη χρονική στιγμή

T1=3<sup>η</sup> ημέρα. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο για την ποσοτικοποίηση της βαρύτητας καταθλιπτικών συνδρόμων.

Τη χρονική στιγμή T2=21<sup>η</sup> ημέρα, τα συμπτώματα είχαν υποχωρήσει. Οι συγγραφείς απέδειξαν ότι η CVR είναι εξασθενημένη πριν τις 4 ημέρες και ο απόηχος της εξασθένησης, μετά τους 3 μήνες, υφίσταται μετατραυματικά, παρά την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Μόνιμες βλάβες σε ό,τι αφορά τις CVR, πιθανότατα εμπλέκονται σε επόμενο τραύμα.

Σύμφωνα με τον Cartwright MS et al 2015, μία ήπια ΚΕΚ που περιγράφεται ως διάσειση είναι ένα κοινό, αλλά επιβαρυντικό και με μεγάλο κόστος συνδεδεμένο συμβάν. Έως σήμερα δεν υπάρχει μια αντικειμενική εξέταση για τη διάγνωση της διάσεισης που βοηθά στη πρόγνωση για την επιστροφή των αθλητών στην καθημερινότητά τους. Οι συμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η μαγνητική τομογραφία, είναι στην περίπτωση της διάσεισης φυσιολογική και για το λόγο αυτό η διάγνωση και η διαχείριση των ασθενών γίνεται με βάση τα αναφερόμενα συμπτώματα. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι κάποιοι αθλητές (υπό) αναφέρουν τα συμπτώματά τους για να επιστρέψουν πιο σύντομα στον αγωνιστικό χώρο, ενώ κάποιοι άλλοι τα υπερ-θεματίζουν φοβούμενοι ότι θα χειροτερεύσει η κατάστασή τους ή θα τεθεί λανθασμένα η διάγνωση μιας ημικρανίας. Για όλους αυτούς τους λόγους, υπάρχει η αναγκαιότητα μιας αντικειμενικής μεθόδου, η οποία επικουρικά θα συμβάλλει στην καλύτερη διαχείριση της αντιμετώπισης της διάσεισης.

Στην συγκεκριμένη μελέτη μελετώνται τα περιορισμένα βιβλιογραφικά στοιχεία που αφορούν στην αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης και στην εξασθένηση της εγκεφαλικής αγγειοκινητικής αντιδραστικότητας (που αφορά τη δυνατότητα των εγκεφαλικών αρτηριών να αυτορυθμίζονται απαντώντας σε αλλαγές στη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα) μετά από ΚΕΚ.

Οι συγγραφείς μελέτησαν το ενδεχόμενο ένας συνδυασμός από μετρήσεις με υπέρηχο που θα αφορά τη διάμετρο του οπτικού νεύρου και την απάντηση της εγκεφαλικής αγγειακής αντιδραστικότητας, να οδηγεί σε μια κλίμακα αξιολόγησης της ενδοκράνιας πίεσης που έγκυρα θα καθοδηγεί στη διαχείριση των ασθενών με διάσειση.

Ο διακρανιακός υπέρηχος, όπως προκύπτει από τα παραπάνω, αποτελεί την ιδανική εξέταση για την εκτίμηση της βαρύτητας της ΚΕΚ, διότι μεταφέρεται στο χώρο του ασθενή, ακόμα και στον αγωνιστικό χώρο, και επιτρέπει την εκτίμηση με διαφορετικές ρυθμίσεις. Ο διακρανιακός υπέρηχος δεν έχει ακτινοβολία και δεν συνδέεται με υψηλό κόστος (Cartwright MS et al, 2015).

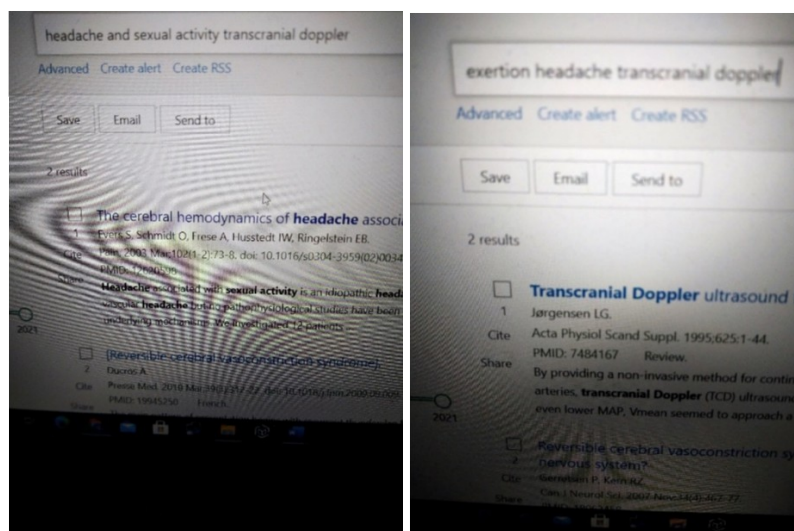
Οι Vavilala MS et al, 2017, εξέτασαν τις πρώιμες εγκεφαλικές αιμοδυναμικές μεταβολές σε νέους, νοσηλεύμενους αθλητές που είχαν υποστεί ΚΕΚ. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 14 έτη και οι μετρήσεις διενεργούνταν καθημερινά με την κλινική εφαρμογή της κλίμακας κόματος Γλασκώβης (Glasgow Coma Scale, GCS), η οποία χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του επιπέδου συνείδησης του ασθενούς, του διακρανιακού Doppler (TCD) με μέτρηση της ταχύτητας αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, καθώς και του δείκτη της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης. 6 προσφάτως υγιείς νεαροί άνδρες εμφάνισαν μετά από ΚΕΚ κεφαλαλγία και έφεραν παθολογικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία του εγκεφάλου. Η κλίμακα Γλασκώβης με βαθμολόγηση από το 3 έως το 15, υπολογίστηκε στο 15 (φυσιολογικό). Και οι 6 ασθενείς υποβλήθηκαν σε TCD εξετάσεις κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους για συνολικά 9 ημέρες. Χαμηλή Vmca μετρήθηκε σε 3/6 και στη πλευρά της ΚΕΚ, ενώ υψηλή Vmca μετρήθηκε σε 2/6 ασθενείς. Οι 5 ασθενείς εμφάνισαν εξασθένηση στην εγκεφαλική αυτορρύθμιση και 1 ασθενής είχε απύσαστα εγκεφαλική αυτορρύθμιση τουλάχιστον σε ένα ημισφαίριο. Ο ασθενής αυτός αποδεσμεύτηκε για περαιτέρω φροντίδα σε Κέντρο αποκατάστασης, σε αντίθεση με τους υπόλοιπους 5 που επέστρεψαν στην οικεία τους.

Ο Ibalawi T et al 2017 αποδεικνύει ότι η εγκεφαλική αγγειακή δυσλειτουργία συντελεί στην έναρξη των συμπτωμάτων σε ΚΕΚ. Σε αυτήν τη μελέτη συσχετίζονται η βαρύτητα της ΚΕΚ με τις αιμοδυναμικές διαταραχές, όπως αυτές διαπιστώνονται από μετρήσεις που αφορούν στην εγκεφαλική αντιδραστικότητα. Σε 15 ασθενείς (ηλικίας  $19 \pm 5$  έτη, κλινική και υπερηχογραφική εξέταση 1 εβδομάδα έως 1 έτος μετατραυματικά) ελέγχθηκε η αγγειακή αντιδραστικότητα με βάση τη γραμμική σχέση της απάντησης της CBF στην  $\text{PaCO}_2$ , η οποία περιορίζεται από τη μέγιστη αγγειοδιαστολή σε ακραία υπερκαπνία ή τη μέγιστη αγγειοσύσπαση σε μέγιστη υποκαπνία κατά παρόμοιο τρόπο με την αυτορρύθμιση της συστηματικής αρτηριακής

πίεσης και μετρώντας τις ταχύτητες αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία και κατά την αύξηση του PaCO<sub>2</sub> με επανεισπνοή.

Κατά τη διάρκεια της επανεισπνοής, το CO<sub>2</sub> αυξάνεται από 32.6 ± 1.6 σε 46.8 ± 1.8 mmHg και η εγκεφαλική αγγειακή αγωγιμότητα (που ορίζεται ως η αιματική ροή αναλόγως των τιμών πίεσεως) αυξάνεται από 0.48 ± 0.04 σε 0.74 ± 0.06 cm<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>mmHg. Η σχέση ανάμεσα στην εγκεφαλική αγγειακή αγωγιμότητα και την αύξηση του CO<sub>2</sub> είναι γραμμική (R<sup>2</sup> = 0.81 ± 0.05; p < 0.05). Η μέση τιμή της εγκεφαλικής αγγειακής αντιδραστικότητας κυμαινόταν στο 0.018 ± 0.003 cm<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> mmHg CO<sub>2</sub><sup>-1</sup>. Παρόλο που η αντιδραστικότητα εμφάνιζε μια υψηλότερη τάση στους ασυμπτωματικούς συμμετέχοντες (0.019 ± 0.003 vs. 0.015 ± 0.005 cm<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> mmHg CO<sub>2</sub><sup>-1</sup>), αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς έγκυρη (p = 0.48). Η υψηλότερη αγγειακή αντιδραστικότητα σχετιζόταν με βαριά κεφαλαλγία (R<sup>2</sup> = 0.57; p < 0.01) και περισσότερα συμπτώματα σχετικά με την απόδοση στις νοητικές λειτουργίες (R<sup>2</sup> = 0.71; p < 0.01).

## Κεφαλαλγία μετά από άσκηση



Στην παρούσα έρευνα, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 3 μελέτες (δύο αναλυτικές παρατηρήσεως ασθενών-μαρτύρων και μία αναλυτική παρεμβάσεως τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή), που σχετίζονται με την κεφαλαλγία μετά από άσκηση και

σεξουαλική δραστηριότητα, όπως αυτές αναγνωρίστηκαν μέσω της μηχανής αναζήτησης Pubmed, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά "exertion headache" και "transcranial doppler" και "headache and sexual activity" και "transcranial doppler", αντιστοίχως.

Οι Doerr F et al, 2008, μελέτησαν κατά πόσο η ανεπάρκεια της βαλβίδας της έσω σφαγίτιδας αποτελεί παράγοντα κινδύνου στην πρωτοπαθή κεφαλαλγία από άσκηση. Η παθοφυσιολογία της πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας από άσκηση είναι άγνωστη. Γνωρίζοντας ότι η φυσική άσκηση είναι συνυφασμένη με Valsalva-like δοκιμασίες και ότι η δοκιμασία Valsalva (VM) οδηγεί τόσο σε αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης όσο και σε μείωση της εγκεφαλικής φλεβικής απορροής, μελετήθηκε με διακρανιακό υπέρηχο η βαλβιδική ανεπάρκεια σε ασθενείς με κεφαλαλγία άσκησης. Η βαλβιδική ανεπάρκεια της έσω σφαγίτιδας οδηγεί σε μη ορθόδρομη ροή της φλεβικής ροής, κατά την διάρκεια της VM, με παροδικά αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Για το σκοπό της μελέτης πραγματοποιήθηκαν αμφοτερόπλευρες μετρήσεις σε ηρεμία και κατά VM σε 20 ασθενείς και 40 υγιείς. Ως ανεπάρκεια χαρακτηρίστηκε η έλλειψη παλίνδρομης φλεβικής κίνησης στην φασματική κυματομορφή Doppler της έσω σφαγίτιδας υπό επαναλαμβανόμενες δοκιμασίες Valsalva. Το 70% των πασχόντων από κεφαλαλγία άσκησης και το 20% των φυσιολογικών εμφάνιζε βαλβιδική ανεπάρκεια της έσω σφαγίτιδας (IJVV), ενδεικτικό στατιστικής σημαντικής διαφοράς ( $P = 0.0004$ ). Η βαλβιδική ανεπάρκεια της έσω σφαγίτιδας (IJVVI) παρατηρούνταν πάντοτε στην επικρατούσα πλευρά της φλεβικής απορροής. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ενδοκράνια φλεβική συμφόρηση, λόγω ανεπάρκειας της βαλβίδας της έσω σφαγίτιδας με παλίνδρομη φλεβική κίνηση, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κεφαλαλγίας από άσκηση με την βαλβιδική ανεπάρκεια της έσω σφαγίτιδας (IJVVI) να αποτελεί παράγοντα κινδύνου.

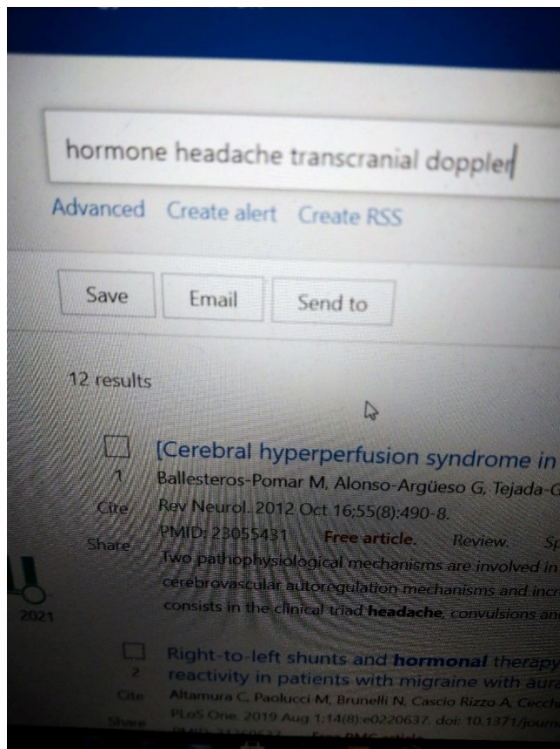
Το ίδιο δεν φαίνεται να αποδεικνύεται για ασθενείς με ημικρανία με βάση τα αποτελέσματα του Domitrz I et al, 2013, που μελέτησε εάν η IJVVI συναντάται σε πάσχοντες από ημικρανία σε μεγαλύτερο ποσοστό. Η ανακάλυψη της IJVVI σε νευρολογικές καταστάσεις αγνώστου αιτιολογίας, όπως κεφαλαλγία του βήχα, κεφαλαλγία άσκησης και παροδική σφαιρική αμνησία, ώθησε τους ερευνητές να εξετάσουν την ύπαρξή της σε ασθενείς με ημικρανία. Σκοπός της μελέτης ήταν η τεκμηρίωση παλίνδρομης φλεβικής ροής σε 70 ασθενείς, εκ των οποίων 56 γυναίκες



με τη χρήση του διακρανιακού υπερήχου κατά την δοκιμασία Valsalva. Εξετάστηκε η επάρκεια της βαλβίδας της έσω σφαγίτιδας σε 44 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα (39 γυναίκες) και με μέσο όρο ηλικίας τα  $37\pm 9$  έτη και σε 26 ασθενείς με ημικρανία με αύρα (17 γυναίκες) και με μέσο όρο ηλικίας τα  $34\pm 9$  έτη. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 42 άτομα, εκ των οποίων 33 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα  $32\pm 1$  έτος. Τα αποτελέσματα, αναφορικά με την συχνότητα εμφάνισης της IJVVI, ήταν παρόμοια (51% v. 40%,  $p = 0.26$ ), γεγονός που αποδεικνύει ίδιο επιπολασμό εμφάνισης IJVVI σε ασθενείς με ημικρανία, συγκριτικά με υγιή άτομα.

Ο Evers S et al, 2003, μελέτησε την ιδιοπαθή, αγγειακή κεφαλαλγία που προκαλείται από σεξουαλική δραστηριότητα, ελέγχοντας 12 ασθενείς που έπασχαν από τον εκρηκτικό τύπο της σεξουαλικής κεφαλαλγίας, σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας Κεφαλαλγίας. Οι ασθενείς εξετάστηκαν κατά την ασυμπτωματική φάση, υποβάλλοντάς τους σε τεστ ακεταζολαμίδης και στρες Doppler υπερηχογραφία. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 14 άτομα. Αξιολογήθηκαν οι αλλαγές στην αιματική πίεση, την εγκεφαλική ταχύτητα αιματικής ροής και ο δείκτης σφυγμικότητας (PI). Οι ασθενείς με σεξουαλική κεφαλαλγία εμφανίζουν μία, στατιστικώς έγκυρη, μεγαλύτερη αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση, συγκριτικά με τα υγιή άτομα και τα άτομα που πάσχουν από ημικρανία. Δεν υπήρχε διαφοροποίηση στην ταχύτητα της αιματικής ροής με την φυσιολογική άσκηση ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Μετά τη χορήγηση 1g ακεταζολαμίδης παρατηρείται αύξηση της ταχύτητας αιματικής εγκεφαλικής ροής στους ασθενείς με σεξουαλική κεφαλαλγία (επιπλέον  $66\%\pm 16\%$ ) συγκριτικά με τους υγιείς (επιπλέον  $46\%\pm 18\%$ ) καθώς και αύξηση του PI.

### **Κεφαλαλγία και ορμόνες**



Μία αναλυτική μελέτη παρατήρησης ασθενών-μαρτύρων συμπεριλήφθηκε για την κατηγορία της κεφαλαλγίας λόγω ορμονικών μεταβολών, από τις συνολικά 12 που αναγνωρίστηκαν μέσω της μηχανής αναζήτησης Pubmed, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά "hormone headache" και "transcranial doppler".

Αποκλείστηκαν οι μελέτες, στις οποίες οι ασθενείς που διερευνόνταν για πιθανή κεφαλαλγία λόγω ορμονικών μεταβολών εμφάνιζαν επιπλέον παθολογικές συνθήκες, όπως ένα φλεγμένον ραγέν ανεύρυσμα σε κυστικέρκωση ή πρωτοπαθή αγγειίτιδα του ΚΝΣ, καθώς και αυτές οι μελέτες, στις οποίες εξετάζονταν αγγειοδραστικά πεπτίδια, όπως τα νατριουρητικά πεπτίδια και η αδρενομεδουλίνη.

Ο Jemima S A Dzator et al, 2021, εξερεύνησε τον κίνδυνο για αγγειακά εγκεφαλικά περιστατικά σε πάσχοντες με ημικρανία, που συναντάται κυρίως σε νέες γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση. Σκοπός της μελέτης ήταν η απόδειξη της σύνδεσης της αγγειακής εγκεφαλικής λειτουργίας με την ορμονική ημικρανία και στη συνέχεια το μέγεθος της βλάβης που παρατηρείται στην εγκεφαλική αγγειακή λειτουργία, που οδηγεί και σε μεγαλύτερη βαρύτητα της ημικρανίας και ενδεχομένως σε μεγαλύτερο κίνδυνο ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). Μελετήθηκαν 50 ασθενείς με ημικρανία (μέση ηλικία:  $38.7 \pm 1.2$  έτη) και 29 υγιείς (μέση ηλικία:  $35.6 \pm 1.8$  έτη).

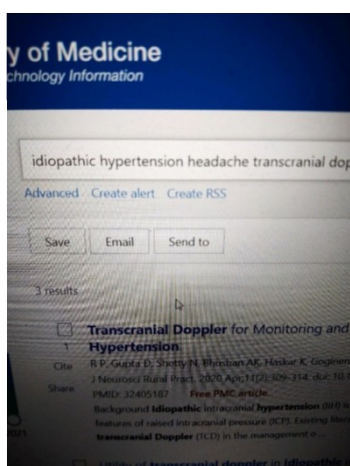
Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στα μεσοδιαστήματα των κρίσεων κεφαλαλγίας. Χρησιμοποιήθηκε ο διακρανιακός υπέρηχος για να μετρηθεί η ταχύτητα αιματικής ροής κατά την ηρεμία και η αγγειοκινητική αντίδραση υπό συνθήκες υπερκαπνίας και πνευματικής δραστηριότητας (neurovascular coupling) στην αριστερή και δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία.

Επιπλέον, οι ασθενείς με ημικρανία απάντησαν στο ερωτηματολόγιο Headache Impact Test-6™ (HIT-6). Πρόκειται για ένα τεστ πονοκεφάλου, όπου τα κύρια δεδομένα που αναλύονται, συλλέγονται σε ένα ημερολόγιο. Το ημερολόγιο τεκμηριώνει πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα ζωής, τη συχνότητα και τη διάρκεια των πονοκεφάλων σε ασθενείς με ημικρανία. Οι πάσχοντες από ημικρανία εμφάνισαν χαμηλότερη ταχύτητα αιματικής ροής (MBFV) ( $P = 0.009$ ) σε ηρεμία και νευροαγγειακή σύζευξη κατά τη διάρκεια της νοητικής εξάσκησης ( $P = 0.010$ ) στην αριστερή MCA συγκριτικά με τους εθελοντές της ομάδας ελέγχου. Δε βρέθηκε διαφορά στη δεξιά MCA. Επιπροσθέτως ο σφυγμός ( $P = 0.004$ ) ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με ημικρανία συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Δεν βρέθηκαν διαφορές στην αγγειοκινητική αντίδραση κατά την υπερκαπνία ανάμεσα σε ασθενείς και εθελοντές που συμμετείχαν στην ομάδα ελέγχου.

Η πολλαπλή ανάλυση των μεταβλητών ανέδειξε την ηλικία ως έγκυρο προγνωστικό δείκτη για τις μεταβολές της μέσης τιμής ταχύτητας αιματικής ροής (MBFV) στην αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία. Αρνητικά συσχετίζονται η συχνότητα της κεφαλαλγίας και η αγγειοκινητική αντίδραση κατά την υπερκαπνία στην αριστερή ( $P = 0.026$ ) και τη δεξιά ( $P = 0.044$ ) MCA. Επιπροσθέτως, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην νευροαγγειακή σύζευξη κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας 2-Back 1.5 s task (σύστημα μεθοδολογίας για την βελτιστοποιημένη παραγωγή δεδομένων) στην δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία και στην κλίμακα MSQoL emotional ( $P = 0.013$ ), όπου βρέθηκαν περιοριστικοί τομείς συνάρτηση ρόλου ( $P = 0.039$ ). Η συγκεκριμένη κλίμακα χρησιμοποιείται για την καταγραφή της ποιότητας ζωής των πάσχοντων, αξιολογώντας με τη μορφή ερωτηματολογίου την συνολική ψυχική και σωματική υγεία. Πρόκειται για την πρώτη μελέτη που ανέδειξε την ελλιπή αγγειακή εγκεφαλική λειτουργία σε πάσχοντες με ημικρανία λόγω ορμονικών μεταβολών που παρουσιάστηκε ως χαμηλή MBFV κατά την ηρεμία και χαμηλή νευροαγγειακή σύζευξη στην αριστερή MCA.

## Κεφαλαλγία σε καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση

Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης συμπεριλήφθηκαν 3 μελέτες (αναλυτικές παρατηρήσεως ασθενών-μαρτύρων) που σχετίζονται με την κεφαλαλγία σε καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση που αναγνωρίστηκαν μέσω της μηχανής αναζήτησης Pubmed, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά "idiopathic hypertension headache" και "transcranial doppler".



Διάφορες μελέτες, όπως των Xu W et al, 2016, Schmidt B et al, 2021 και Pradeep R et al, 2020, απέδειξαν την χρησιμότητα του διακρανιακού

Doppler ως μη επεμβατικής μεθόδου, μεγάλης ακρίβειας και αξιοπιστίας για την διεξαγωγή αποτελεσμάτων στην εκτίμηση αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Η εγκυρότητα του TCD είναι ισάξια με αυτή των μεθόδων επιλογής, όπως ο ενδοκοιλιακός ή ενδοπαρεγχυματικός καθετήρας και η μέτρηση της πίεσης εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), κατά την οσφουονωτιαία παρακέντηση {ONΠ} (Xu W et al, 2016).

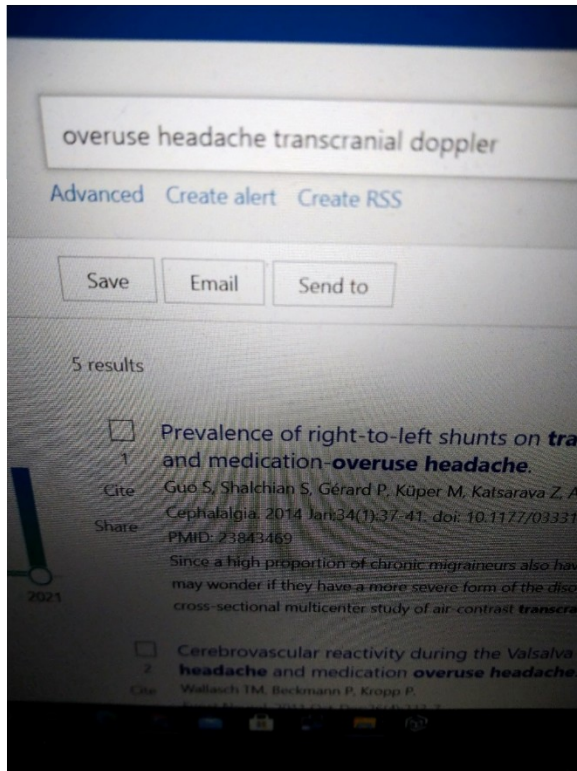
Σε συνέχεια της εμφάνισης κεφαλαλγίας και εκτέλεσης βυθοσκόπησης, στην μελέτη παρατήρησης του Schmidt B et al, 2021, εφαρμόστηκε ONΠ με μέτρηση της πίεσης ENY, για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς λόγους. Η μη επεμβατική μέτρηση της ενδοκράνιας πίεσης, μετρώντας συνεχόμενα την ταχύτητα της εγκεφαλικής αιματικής ροής, φάνηκε ότι αποτελεί σημαντική μέθοδο στην διάγνωση και παρακολούθηση της θεραπείας στην ενδοκράνια υπέρταση. Η διαπίστωση αυτή στηρίζεται σε πρόσφατα αποτελέσματα. Ομάδα ασθενών, σε σύνολο 13 (γυναίκες= 11, άνδρες = 2; ηλικία:  $36 \pm 10$  έτη), εξετάστηκαν με διακρανιακό Doppler μια ώρα πριν την διενέργεια της ONΠ. Στην συνέχεια, στο πλαίσιο της διενέργειας ONΠ, εάν η τιμή ξεπερνούσε  $>20$  cmH<sub>2</sub>O (~15 mmHg), διενεργούνταν παροχέτευση ENY και ακολούθως επαναμέτρηση της πίεσης, όπως και νέος υπέρηχος.

Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά. Σε έξι ασθενείς τα δεδομένα από ΟΝΠ και Doppler μετά από παρακέντηση συμβάδιζαν ως προς την ύπαρξη αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Ωστόσο, σε 3 ασθενείς διαφοροποιούνταν. Στο σύνολο η συσχέτιση των μεθόδων με  $R = 0.82$  ήταν υψηλή ( $p < 0.001$ ;  $N = 22$ ). Η μέση διαφορά των μεθόδων επεμβατική-vs μη επεμβατική μέτρηση ήταν  $0.8 \pm 3.7$  mmHg. Θεωρώντας τα 15 mmHg ως κρίσιμη τιμή για τη διενέργεια της ΟΝΠ σε 20 από τις 22 περιπτώσεις, διαπιστώθηκε ισάξια αξιολόγηση και από τις δυο μεθόδους. Άρα το TCD, αναδεικνύει την ένδειξη αναγκαιότητας για διενέργεια ΟΝΠ όχι μόνο προγνωστικά, αλλά και μετά από τη διενέργεια παροχτευτικών παρακεντήσεων δίνει πληροφορίες για την αναγκαιότητα ή μη επαναληπτικής ΟΝΠ.

Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγει ο Pradeep R et al στη μελέτη του, όπου, κατά το χρονικό διάστημα Ιούλιος του 2017 έως Δεκέμβριο του 2019, εξετάστηκαν συνολικά 16 ασθενείς με πιθανή διάγνωση την καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση. Στις εξετάσεις συμπεριλήφθηκαν η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, ο διακρανιακός υπέρηχος (TCD), οσφουονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) με παροχέτευση εγκεφαλονωτιαίου υγρού και συνεχόμενος έλεγχος της ΑΠ. Ο επανέλεγχος πραγματοποιήθηκε με ΟΝΠ και επαναληπτικό TCD με μετρήσεις της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής, της μέγιστης συστολικής ταχύτητας, της τελοδοιαστολικής ταχύτητας και του δείκτη σφυγμικότητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, τη σπονδυλική αρτηρία και τη βασική αρτηρία. Οι 13 από τους 16 ασθενείς είχαν αυξημένη πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια για καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση. Σε αυτούς τους ασθενείς συσχετίζονταν τα ευρήματα από τις παρακεντήσεις, τόσο τη διαγνωστική όσο και την θεραπευτική, με τα ευρήματα από τις μετρήσεις των ταχυτήτων αιματικής ροής και του δείκτη σφυγμικότητας τις χρονικές στιγμές πριν και μετά την παρακέντηση.

Ο μέσος όρος των συμμετεχόντων ήταν  $29.92 \pm 6.92$  έτη. Στατιστικώς έγκυρη μείωση μετρήθηκε στις ταχύτητες αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, μετά από παροχτευτική παρακέντηση και ομαλοποίηση της ενδοκράνιας πίεσης. Οι ταχύτητες αιματικής ροής στην οπίσθια κυκλοφορία και ο δείκτης σφυγμικότητας διαπιστώθηκαν επίσης μειωμένες. Και σε αυτή τη μελέτη αποδεικνύεται η χρησιμότητα της μεθόδου στη διαχείριση και παρακολούθηση ασθενών με ενδοκράνια υπέρταση.

## Κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών



Επιλέχθηκαν 2 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές από τις 5 μελέτες που αναγνωρίστηκαν μέσω της μηχανής αναζήτησης Pubmed, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά "overuse headache" και "transcranial doppler". Από τις τρεις μελέτες που αποκλείστηκαν, οι δύο ήταν συγκριτικές, μεταξύ ημικρανίας και κεφαλαλγίας τάσης υπό συνθήκες Valsalva για ανάδειξη δεξιο-αριστερής διαφυγής και μεταξύ κεφαλαλγίας από κατάχρηση αναλγητικών και ημικρανίας/κεφαλαλγία τάσης. Η τρίτη μελέτη που αποκλείστηκε, διερευνούσε την ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου σε γυναίκες με κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών, χωρίς τη χρήση του TCD.

Οι Savrun FK et al, 2008, χρησιμοποίησαν το TCD για τη μέτρηση της ενδοκράνιας ταχύτητας αιματικής ροής στους ασθενείς με πιθανή κατάχρηση αναλγητικών. 23 γυναίκες με κατάχρηση εργοταμίνης (probable ergotamine-overuse headache, PEOH), 23 γυναίκες με κατάχρηση κοινών αναλγητικών (probable analgesic-overuse headache, PAOH) και 15 υγιείς συμμετείχαν στην έρευνα. Η μέση ταχύτητα αιματικής ροής (BFV) στη μέση και πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, όπως και στη βασική αρτηρία μετρήθηκαν με TCD. Η μέση ταχύτητα της βασικής και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα PEOH σε σχέση με την PAOH και με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0.05$ ). Δεν υπήρχαν διαφορές στην ταχύτητα αιματικής

ροής στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία ανάμεσα στις δυο ομάδες ( $p>0.05$  μη στατιστικώς έγκυρο).

Η μέση ταχύτητα αιματικής ροής σε όλα τα αγγεία στην ΡΑΟΗ ομάδα ήταν χαμηλότερη από ότι στην ομάδα ελέγχου, αλλά όχι στατιστικώς έγκυρη ( $p>0.05$ ).

Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την ιδιότητα της εργοταμίνης ως δραστικού αγγειοσυστολέα, που οδηγεί σε αύξηση της ταχύτητας αιματικής ροής στη βασική αρτηρία και στη μέση εγκεφαλική αρτηρία.

Οι Haase CG et al 1998 εξετάζουν την αιμοδυναμική μεταβολή που συντελείται μετά την διακοπή φαρμάκων που περιέχουν εργοταμίνη, γνωρίζοντας την επίδραση του αγγειακού παράγοντα στην εκδήλωση κεφαλαλγίας και της ιδιότητάς του ως δραστικού αγγειοσυστολέα.

Για το σκοπό αυτό εξετάστηκαν και συγκρίθηκαν μεταξύ τους συνολικά 21 ασθενείς που έπασχαν από κεφαλαλγία προκληθείσα από διακοπή εργοταμινών ( $n=8$ ) και κεφαλαλγία από διακοπή αναλγητικών ( $n=13$ ) με υγιείς εξεταζόμενους ( $n=14$ ). Οι ταχύτητες αιματικής ροής και ο δείκτης σφυγμικότητας μετρήθηκε με διακρανιακό Doppler. Η αρτηριακή πίεση, ο σφυγμός και το  $CO_2$  καταγράφηκαν. Η ποσοτική μέτρηση της κεφαλαλγίας προσδιοριζόταν καθημερινά με κλίμακες αξιολόγησης.

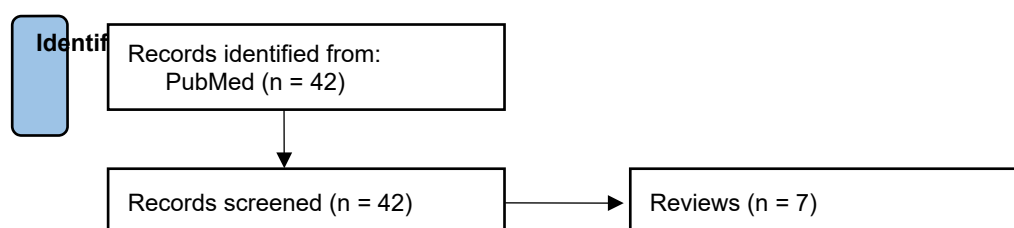
Αμέσως μετά τη διακοπή των σκευασμάτων εργοταμίνης παρατηρήθηκε πτώση της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής, σε αντίθεση με την περίπτωση διακοπής κοινών αναλγητικών. Ο δείκτης σφυγμικότητας παρέμεινε αμετάβλητος. Οι ταχύτητες αιματικής ροής μετρήθηκαν υψηλότερες στους ασθενείς με χρήση αναλγητικών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, και καταγράφηκαν σημαντικές μεταβολές στους ασθενείς που ελάμβαναν εργοταμίνη και σε αυτούς που ελάμβαναν κοινά αναλγητικά. Οι σφύξεις, οι τιμές της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και το  $CO_2$  παρέμειναν αμετάβλητα. Οι κλίμακες ποσοτικοποίησης κεφαλαλγίας δεν ανέδειξαν σταθερή τάση σε ό,τι αφορά την βελτίωση ή την επιδείνωση.

### 3. Ερευνητική προσέγγιση του θέματος

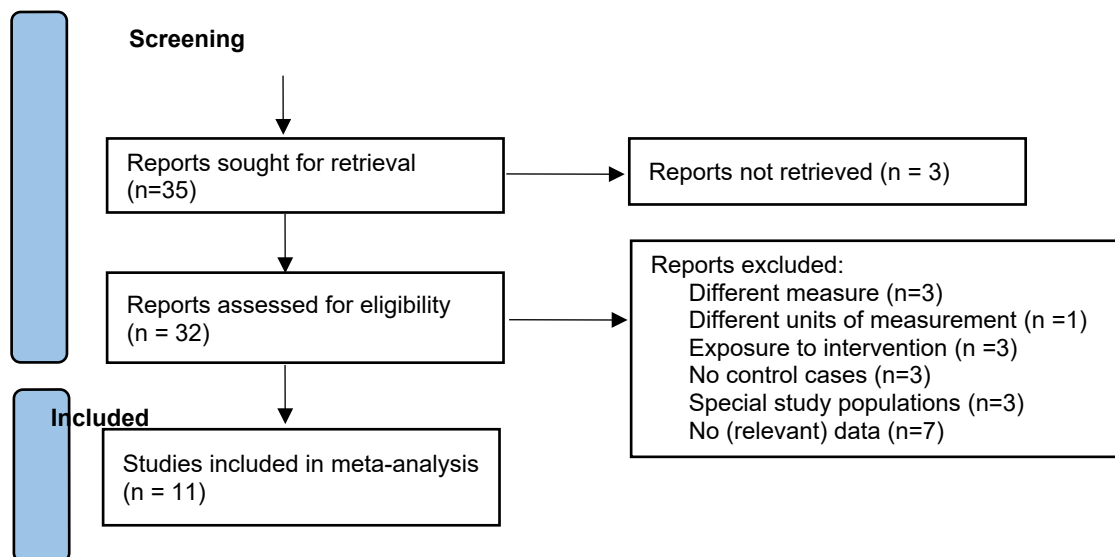
#### 3.1. Μετα-ανάλυση δεδομένων συστηματικής ανασκόπησης

##### Εξαγωγή δεδομένων

Βασικό χαρακτηριστικό των μετα-αναλύσεων είναι η ομοιογένεια ως προς το ερευνητικό ερώτημα, τον προσδιοριστή και τον τρόπο μέτρησης αυτού στις μελέτες που περιλαμβάνουν (Jones et al., 2008, Harrer et al., 2021). Από τα 42 άρθρα που εντοπίστηκαν, μόνο το 31% (13) περιείχε πληροφορία που θα μπορούσε να αξιοποιηθεί στα πλαίσια μιας μετα-ανάλυσης, καθώς επικεντρώνονταν σε κοινούς δείκτες μέτρησης της αντιδραστικότητας των εγκεφαλικών αγγείων (που είχαν προσδιορισθεί στις ίδιες αρτηρίες) όπως η μέση ταχύτητα αίματος (mean velocity, cm/s), ο δείκτης συγκράτησης της αναπνοής (breath holding index, BHI) ή ο δείκτης σφυγμικότητας (pulsatility index, PI), περιλάμβαναν μετρήσεις σε ασθενείς με κεφαλαλγία και υγιή άτομα, ενώ το δείγμα που εξετάζαν ήταν ετερογενές, κι όχι αντιπροσωπευτικό ειδικής υποκατηγορίας του πληθυσμού. Παράλληλα, ακόμη μία μελέτη διέθετε συναφή σχεδιασμό και επαρκή δεδομένα, ωστόσο παρουσίαζε διάμεσες αντί για μέσες τιμές (Wallasch, 1992), τρεις δεν περιλάμβαναν μετρήσεις σε υγιή άτομα, ώστε να είναι δυνατή η μέτρηση της μέσης διαφοράς για τους τρεις δείκτες ανάμεσα σε άτομα με κεφαλαλγία και υγιή άτομα (Thie et al., 1990, Albalawi et al., 2017, Gymnopoulos and Ramadan, 1996). Επιπλέον, από τις αρχικές μελέτες που εντοπίστηκαν εξαιρέθηκαν τρεις μελέτες που εστίαζαν αποκλειστικά σε άνδρες (Dahl et al., 1990), γυναίκες (Petrušić et al., 2020) ή εφήβους (Rosengarten et al., 2003). Άλλοι λόγοι απόρριψης μελετών από τη μετα-ανάλυση περιλαμβάνουν την απουσία (σχετικών) δεδομένων, αδυναμία εντοπισμού του πλήρους κειμένου για περαιτέρω διερεύνηση της πληροφορίας, χρήση διαφορετικών προσδιοριστών και έκθεση των συμμετεχόντων σε κάποια θεραπευτική αγωγή. Τα στάδια αξιολόγησης των άρθρων παρουσιάζονται αναλυτικά, σύμφωνα με τη δομή διαγράμματος ροής που προτείνεται από το PRISMA (Page et al., 2021), στο ακόλουθο διάγραμμα.







Για τις 13 μελέτες που παρέμειναν, εξήχθησαν δεδομένα σχετικά με τους δείκτες ενδιαφέροντος, τις μονάδες μέτρησης, τις συνθήκες (πχ στη διάρκεια ή απουσία κρίσης, στη διάρκεια προκλητής ή αυθόρμητης κρίσης κεφαλαλγίας), καθώς και την αρτηρία την οποία αφορούν οι μετρήσεις. Προκειμένου να υπάρχει ένα κοινό μέτρο αξιολόγησης και διασταύρωσης των αποτελεσμάτων των μελετών επιλέχθηκε η μέση ταχύτητα αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, καθώς ήταν διαθέσιμη από την πλειοψηφία των μελετών. Μετά από διερεύνηση των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι για όλες τις περιπτώσεις δευτεροπαθών κεφαλαλγιών υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα από μία το πολύ μελέτη, οπότε δεν ήταν δυνατή η μετα-ανάλυση τους: κεφαλαλγία λόγω ιγμορίτιδας, άσκησης (Evers et al., 2003), κατάχρησης αναλγητικών φαρμάκων (Savrun et al., 2008), ορμονών (Dzator et al., 2021), κατανάλωσης καφέ (Couturier et al., 1997), καλοήθους ενδοκράνιας υπέρτασης, μετατραυματική κεφαλαλγία (Purkayastha et al., 2019). Επιπλέον, και από τις πρωτοπαθείς ημικρανίες, ανεπαρκείς μελέτες για αξιολόγηση παρατηρήθηκαν και στην περίπτωση της αθροιστικής κεφαλαλγίας, όπου κατάλληλη κρίθηκε μόνο μία μελέτη (Shen et al., 1993). Ο πίνακας 1 παρουσιάζει αναλυτικότερα τις περιπτώσεις κεφαλαλγίας που καλύπτει κάθε μελέτη.

Πίνακας 1: Κατηγορίες κεφαλαλγίας που καλύπτονται από κάθε μελέτη. Για πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες που εξετάζονται από περισσότερες από μία μελέτες χρησιμοποιείται ο αστερίσκος (\*) ως ένδειξη.

ΑΡΘΡΟ	ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ (ΜΙΚΤΟ ΔΕΙΓΜΑ)	ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΜΕ ΑΥΡΑ	ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΧΩΡΙΣ ΑΥΡΑ	ΤΑΣΗΣ	ΑΛΛΟ
ARJONA ET AL., 2007			*	*	

COUTURIER ET AL., 1997					ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΚΑΦΕΪΝΗ
DZATOR ET AL., 2021					ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΟΡΜΟΝΕΣ
EVERS ET AL., 2003			*		
KARACAY ET AL., 2018		*	*	*	
KASSAB ET AL., 2007	*				
LBALAWI ET AL., 2017					ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ
SAVRUN ET AL., 2008					ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
SHEN ET AL., 1993					ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ
SILVESTRINI ET AL., 1995			*		
VALIKOVICS ET AL., 1996	*				
ZANETTE ET AL., 1992		*	*		

Αντίθετα, οι περισσότερες μελέτες με διαθέσιμα δεδομένα προς ανάλυση επικεντρώνονται στις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, όπου για την ημικρανία εξετάζονται 10 μελέτες από τις οποίες 2 παρουσιάζουν συγκεντρωτικά δεδομένα από ασθενείς με και χωρίς αύρα (Valikovics et al, 1996, Kassab et al, 2007), 2 αφορούν ασθενείς με και χωρίς αύρα ως ξεχωριστές κατηγορίες (Zanette et al, 1992, Karacay Ozkalayci et al, 2018), και 3 αποκλειστικά ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα (Silvestrini et al, 1995, Arjona et al, 2007, Evers et al, 2003). Αντίστοιχα, για την κεφαλαλγία τάσης εξετάζονται δεδομένα από 2 μελέτες (Arjona et al, 2007, Karacay Ozkalayci et al, 2018). Λόγω της ετερογένειας των μελετών ως προς τις υποκατηγορίες κεφαλαλγίας που εξετάζουν, η μετα-ανάλυση και διασταύρωση των αποτελεσμάτων των μεμονωμένων μελετών σε υψηλότερο επίπεδο (πρωτοπαθείς, δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες και συγκεντρωτικό αποτέλεσμα) καθίσταται δύσκολη. Συνεπώς, η παρούσα μετα-ανάλυση εστιάζει στους ειδικούς υποτύπους κεφαλαλγίας που περιεγράφηκαν παραπάνω, εξαιρώντας την αθροιστική κεφαλαλγία.

## **Πρωτοπαθής κεφαλαλγία**

### **Ημικρανία**

#### ***Συνδυαστικά δεδομένα ασθενών με ημικρανία με και χωρίς αύρα***

Οι Kassab et al, 2007 χρησιμοποίησαν διακρανιακό Doppler για να μελετήσουν 51 ασθενείς με ημικρανία (με ή χωρίς αύρα, σε περιόδους χωρίς κεφαλαλγία και στη διάρκεια κρίσης) και 101 υγιή άτομα, καθώς και μετά την επαγωγή κεφαλαλγίας στα υγιή άτομα, με τη χορήγηση ακεταζολαμίδης. Μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στην αριστερή και δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία και τη βασική αρτηρία (Kassab et al, 2007). Παρόμοια, η παλαιότερη μελέτη των Valikonics et al, 1996, εξετάζει 10 ασθενείς με ημικρανία και 12 υγιή άτομα, σε περιόδους χωρίς ημικρανία καθώς και μετά από την πρόκληση κεφαλαλγίας και στις 2 ομάδες, με τη χορήγηση ακεταζολαμίδης, ενώ οι μετρήσεις που παρουσιάζονται αφορούν την αριστερή και δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία, καθώς και μία συνολική τιμή (Valikonics et al, 1996). Η μελέτη των Kassab et al, 2007 παρουσιάζει μετρήσεις για την ταχύτητα αιματικής ροής (μέση και μέγιστη, μονάδες σε cm/s), καθώς και για το δείκτη σφυγμικότητας, ενώ οι Valikonics et al, 1996 παρουσιάζουν μόνο την μέση ταχύτητα αιματικής ροής. Συνεπώς, στο στάδιο αυτό θα συνοψιστούν τα δεδομένα από τις δύο μελέτες που αφορούν διαφορές στη μέση ταχύτητα αιματικής ροής ανάμεσα σε ασθενείς με ημικρανία και υγιή άτομα, απουσία κρίσης κεφαλαλγίας, ενώ θα διασταυρωθούν ξεχωριστά τα δεδομένα για την αριστερή και δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία.

#### ***Ημικρανία με αύρα***

Οι Zanette et al, 1992, μελέτησαν με χρήση Doppler τη συστολική, διαστολική και μέση ταχύτητα αιματικής ροής, καθώς και τον δείκτη σφυγμικότητας, στην πρόσθια, μέση και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία 9 ασθενών με αύρα (στη διάρκεια κρίσης και απουσία αυτής), 22 ασθενών χωρίς αύρα και 20 περιπτώσεων ελέγχου. Στους ασθενείς πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις στη συμπτωματική και ασυμπτωματική πλευρά ξεχωριστά, ενώ στο δείγμα ελέγχου στην αριστερή και δεξιά πλευρά. Εφόσον δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 4 τιμές για τα υγιή άτομα (αριστερή και δεξιά πλευρά, πρώτος και δεύτερος έλεγχος), επιλέχθηκε τυχαία μια μέτρηση και χρησιμοποιήθηκε για την εκπροσώπησή τους στη μετα-ανάλυση, αντίστοιχα με την πρωτότυπη δημοσίευση (Zanette et al, 1992). Οι

Karacay et al, 2018, παρουσιάζουν τα αποτελέσματα τους από την εξέταση 10 ασθενών με ημικρανία με αύρα, σε περίοδο απουσίας κρίσης ημικρανίας, και 25 υγιών ατόμων. Μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στην πρόσθια, οπίσθια, μέση, βασική αρτηρία καθώς και την σπονδυλική αρτηρία και περιλαμβάνουν τη μέτρηση της μέσης και μέγιστης ταχύτητας αιματικής ροής, καθώς και του δείκτη σφυγμικότητας (Karacay Ozkalayci et al, 2018). Συνεπώς, σύμφωνα με τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα για ασθενείς με ημικρανία με αύρα, η μετα-ανάλυση σε αυτή την υποομάδα κεφαλαλγίας μπορεί να συμπεριλάβει διαφορές τόσο στην μέση ταχύτητα αιματικής ροής όσο και στο δείκτη σφυγμικότητας, στην πρόσθια, μέση και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία ξεχωριστά και απουσία κεφαλαλγίας, ενώ η σύγκριση πραγματοποιήθηκε μία φορά για την ασυμπτωματική και μία για τη συμπτωματική πλευρά (από τη μελέτη των Zanette et al, 1992).

### ***Ημικρανία χωρίς αύρα***

Συνολικά, αποτελεί την κατηγορία ασθενών με κεφαλαλγία για την οποία υπάρχουν οι περισσότερες διαθέσιμες μελέτες με δεδομένα κατάλληλα για μετα-ανάλυση. Αρχικά, δεδομένα εξήχθησαν από τη μελέτη των Zanette et al, 1992, στην οποία, όπως προαναφέρθηκε (Ημικρανία με αύρα), ελήφθησαν μετρήσεις από την πρόσθια, μέση και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, κατά τη διάρκεια κρίσης και απουσία αυτής (στους ασθενείς), ενώ στους υγιείς πραγματοποιήθηκαν από δύο μετρήσεις σε κάθε πλευρά (αριστερά, δεξιά). Ανάμεσα στις 4 μετρήσεις, για τα υγιή άτομα, μία επιλέχθηκε τυχαία για τη μετα-ανάλυση (Zanette et al, 1992). Παράλληλα, οι Silvestrini et al, το 1995, αξιολόγησαν τη μέση ταχύτητα αιματικής ροής και το δείκτη συγκράτησης της αναπνοής σε 16 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα (στη διάρκεια κρίσης και απουσία αυτής) καθώς και σε 16 υγιείς συμμετέχοντες (στην αριστερή και δεξιά πλευρά), ενώ μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στην πρόσθια, μέση και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία. Και σε αυτή τη μελέτη, οι μετρήσεις που αφορούν τη μέση ταχύτητα αιματικής ροής στους υγιείς δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση, σε καμία αρτηρία, οπότε επιλέχθηκε τυχαία μία από τις τιμές για περαιτέρω ανάλυση.

Οι υπόλοιπες μελέτες που αναφέρονται σε ασθενείς με ημικρανία με αύρα (Arjona et al, 2007, Evers et al, 2003, Karacay Ozkalayci et al, 2018) παρουσιάζουν μετρήσεις σε περιόδους που οι ασθενείς δεν βιώνουν κρίση ημικρανίας. Η μελέτη των Arjona et

al, 2007 εκθέτει μετρήσεις στη μέση εγκεφαλική αρτηρία για τη μέση ταχύτητα αιματικής ροής, το δείκτη σφυγμικότητας, καθώς και το δείκτη συγκράτησης της αναπνοής από 44 υγιή άτομα, 36 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα και 51 ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης (Arjona et al, 2007). Παρόμοια, οι Evers et al, 2003 εξετάζουν μετρήσεις της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής και του δείκτη σφυγμικότητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία από 14 υγιείς συμμετέχοντες, 12 με ημικρανία χωρίς αύρα και 12 με κεφαλαλγία μετά από σεξουαλική δραστηριότητα, τόσο σε περιόδους ηρεμίας, όσο και μετά από χορήγηση ακεταζολαμίδης για επαγωγή κρίσεων (σε όλες τις ομάδες) {Evers et al., 2003}. Τέλος, στην ανάλυση των Karacay Ozkalayci et al, 2018 αξιολογούνται 4 εγκεφαλικές αρτηρίες (πρόσθια, μέση, οπίσθια, βασική) και η σπονδυλική αρτηρία, σε συνθήκες απουσίας κρίσης κεφαλαλγίας. Οι δείκτες που εξετάζονται περιλαμβάνουν τη μέση και μέγιστη ταχύτητα αιματικής ροής και το δείκτη σφυγμικότητας (Karacay Ozkalayci et al., 2018).

Συνεπώς, στη μετα-ανάλυση για ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα θα συμπεριληφθούν μετρήσεις από 5 μελέτες που αφορούν τη μέση ταχύτητα αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, απουσία κρίσης (Silvestrini et al, 1995, Zanette et al, 1992, Arjona et al, 2007, Evers et al, 2003, Karacay Ozkalayci et al, 2018). Σε 2 από αυτές δίνονται τιμές από την συμπτωματική και την ασυμπτωματική πλευρά, κι επομένως τα δεδομένα θα διασταυρωθούν ξεχωριστά για κάθε πλευρά (Zanette et al, 1992, Silvestrini et al, 1995). Παράλληλα, 3 από αυτές τις μελέτες περιέχουν επαρκή πληροφορία για την αξιολόγηση του δείκτη σφυγμικότητας και τα αποτελέσματά τους θα διασταυρωθούν ξεχωριστά για το δείκτη αυτό (Zanette et al, 1992, Evers et al, 2003, Karacay Ozkalayci et al, 2018).

### **Κεφαλαλγία τάσης**

Οι μελέτες που εξετάζουν ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης είναι αυτές των Arjona et al (2007) (Arjona et al, 2007) και Karacay et al (2018) (Karacay Ozkalayci et al, 2018), οι οποίες έχουν αναλυθεί στις προηγούμενες υποενότητες, καθώς περιλάμβαναν και ασθενείς με ημικρανία στο δείγμα τους. Από τις μελέτες αυτές διασταυρώνονται ξεχωριστά τα αποτελέσματα τους για τη μέση ταχύτητα αιματικής ροής και το δείκτη σφυγμικότητας, αξιοποιώντας μετρήσεις στη μέση εγκεφαλική αρτηρία.

## Στατιστική ανάλυση

Για τη πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε η έκδοση 4.1.1 της γλώσσας στατιστικού προγραμματισμού R, και ειδικότερα το πακέτο meta (Schwarzer et al, 2015). Στόχος της μετα-ανάλυσης είναι η αξιολόγηση της χρησιμότητας του διακρανιακού Doppler στη διάγνωση και μελέτη ασθενών με κεφαλαλγία, ενώ τα διαθέσιμα δεδομένα των μελετών περιλαμβάνουν μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις για ασθενείς και υγιή άτομα σε δύο δείκτες (ταχύτητα αιματικής ροής και δείκτης σφυγμικότητας). Επομένως, ως συγκεντρωτικός δείκτης επιλέχθηκε ο υπολογισμός της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς ανάμεσα στις τιμές για τα υγιή άτομα και τους ασθενείς με πρωτοπαθή κεφαλαλγία (καθώς στην περίπτωση ασθενών με δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες δεν υπήρχε επαρκή πληροφορία), για κάθε δείκτη ξεχωριστά, και σε ορισμένες περιπτώσεις ανά αρτηρία. Για τον υπολογισμό του συγκεντρωτικού αποτελέσματος ακολουθείται η μέθοδος της ανάστροφης διασποράς (inverse variance), οι υπολογισμοί πραγματοποιούνται χρησιμοποιώντας τα μοντέλα τόσο των σταθερών, όσο και των τυχαίων επιδράσεων (fixed and random-effects model), ενώ για τον έλεγχο της ετερογένειας υπολογίζεται ο περιορισμένος εκτιμητής μέγιστης πιθανότητας για το  $\tau^2$  (ένδειξη διασποράς μεταξύ μελετών). Αξίζει να σημειωθεί ότι λόγω του μικρού αριθμού μελετών που εξετάζονται σε κάθε περίπτωση, είναι αναγκαίο τα αποτελέσματα που προκύπτουν να αξιολογούνται με μεγάλη προσοχή.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται αναλυτικά οι παράμετροι και τα αποτελέσματα της ανάλυσης, τα οποία συνοδεύονται από τα αντίστοιχα διαγράμματα «δάσους» και «διοχέτευσης» (forest και funnel plots), για την παρουσίαση των συνδυαστικών αποτελεσμάτων και τον έλεγχο της ετερογένειας μεταξύ των μελετών, αντίστοιχα. Ειδικότερα για το διάγραμμα «διοχέτευσης», το επιθυμητό αφορά την παρατήρηση συμμετρίας (ενδεικτική της έλλειψης ετερογένειας). Παράλληλα, για τον έλεγχο ετερογένειας πραγματοποιήθηκε στατιστικός έλεγχος, ο οποίος στις περισσότερες περιπτώσεις οδήγησε σε μη σημαντική p-value, η οποία είναι ενδεικτική ομοιογένειας μεταξύ των μελετών. Ωστόσο, δεδομένου του πλήθους των μελετών που εξετάζονται (2 μελέτες, εκτός της περίπτωσης ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα), είναι πιθανό να

υπάρχει ετερογένεια, αλλά όχι η στατιστική ισχύς για τον εντοπισμό της. Τέλος, η στατιστική σημαντικότητα ορίζεται σε επίπεδο  $\alpha=0.05$ .

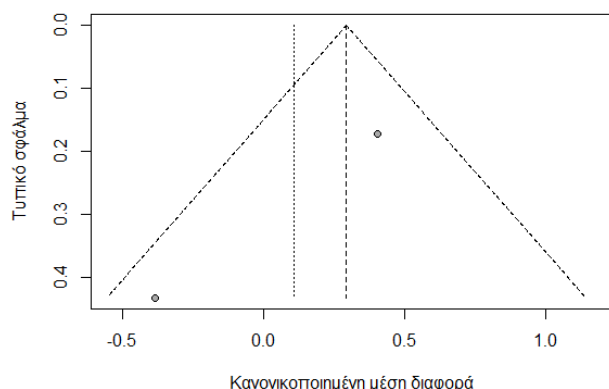
## Ημικρανία – συνδυαστικά δεδομένα

### Μέση ταχύτητα αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία - Δεξιά πλευρά

Πίνακας 2: Παράμετροι μετα-ανάλυσης μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία - Δεξιά πλευρά

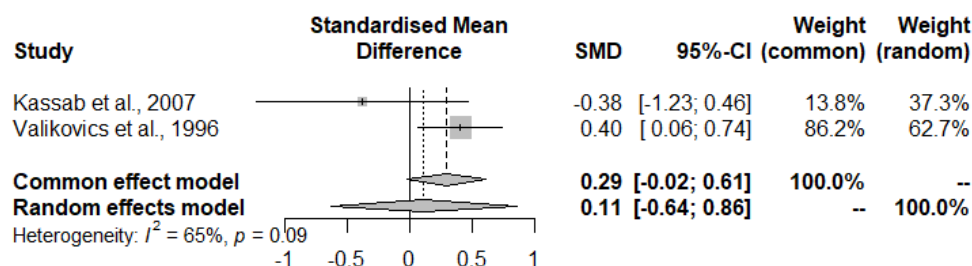
Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: $k = 2$			
Αριθμός παρατηρήσεων: $n = 174$ (συνολικά συμμετείχαν 174 υγιή άτομα και ασθενείς)			
	Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI	$z$ p-value
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	0.2942	[-0.0212; 0.6097]	1.83 0.0675
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	0.1093	[-0.6371; 0.8557]	0.29 0.7742
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):			
$\tau^2 = 0.2013$ ; $\tau = 0.4487$ ; $I^2 = 64.9\%$ [0.0%; 92.0%]; $H = 1.69$ [1.00; 3.54]			
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):			
	Q	d.f.	p-value
	2.85	1	0.0913
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:			
-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)			
-Περιορισμένος εκτιμητής του $\tau^2$ για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)			
-Δείκτης $g$ του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)			

Για τη μέση ταχύτητα αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία σε ασθενείς με ημικρανία (χωρίς διάκριση για την παρουσία αύρας), διασταυρώθηκαν τα αποτελέσματα 2 μελετών, που συνολικά περιείχαν 174 συμμετέχοντες (υγιή άτομα και ασθενείς). Ο έλεγχος για την παρουσία ετερογένειας καταλήγει σε μη σημαντική τιμή  $p$  value (0.0913), ωστόσο στο διάγραμμα «διοχέτευσης», υπάρχουν ενδείξεις ετερογένειας.



Εικόνα 1: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για τη διασταύρωση της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία - Δεξιά πλευρά. Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

Από τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα παρατηρείται ότι η κανονικοποιημένη μέση διαφορά της ταχύτητας της αιματικής ροής υπολογίσθηκε ίση με 0,29 cm/s στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων, και 0,11 cm/s στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Ωστόσο σε καμία από τις δύο περιπτώσεις η διαφορά αυτή ανάμεσα σε ασθενείς και υγιείς δεν ήταν στατιστικά σημαντική.



Εικόνα 2: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στη μέση ταχύτητα αιματικής ροής (cm/s) στην περίπτωση που ασθενείς με ημικρανία δεν διαχωρίζονται περαιτέρω. Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.

### Μέση ταχύτητα αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία - Αριστερή πλευρά

Πίνακας 3: Παράμετροι μετα-ανάλυσης μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία - Αριστερή πλευρά

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: $k = 2$	
Αριθμός παρατηρήσεων: $n = 174$ (συνολικά συμμετείχαν 174 υγιή άτομα και ασθενείς)	
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	0.4493 [ 0.1321; 0.7664] 2.78 0.0055
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	0.3063 [-0.3500; 0.9626] 0.91 0.3604
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):	
$\tau^2 = 0.1408$ ; $\tau = 0.3752$ ; $I^2 = 56.8\%$ [0.0%; 89.6%]; $H = 1.52$ [1.00; 3.11]	



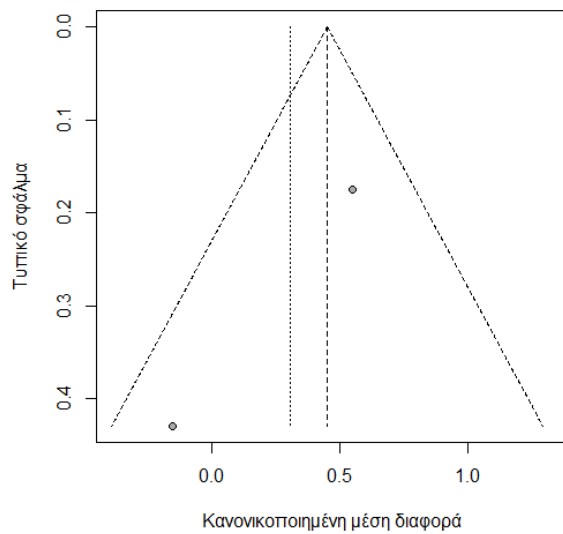
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):

Q d.f. p-value  
2.31 1 0.1284

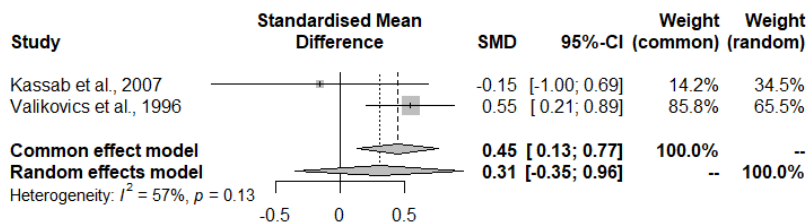
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:

- Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)
- Περιορισμένος εκτιμητής του  $\tau^2$  για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)
- Δείκτης  $g$  του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)

Οι ίδιες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν και για τη διασταύρωση της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, μετά από μετρήσεις στην αριστερή πλευρά. Και στην συγκεκριμένη περίπτωση, αν και από το στατιστικό έλεγχο δεν προκύπτει ένδειξη ετερογένειας, παρατηρείται απόσταση μεταξύ των μελετών στο διάγραμμα «διοχέτευσης».



Εικόνα 3: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για τη διασταύρωση της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία - Αριστερή πλευρά. Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).



Εικόνα 4: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στη μέση ταχύτητα αιματικής ροής (cm/s) στην περίπτωση που ασθενείς με ημικρανία δεν διαχωρίζονται περαιτέρω (Αριστερή πλευρά, μέση εγκεφαλική αρτηρία). Study:

Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.

Η κανονικοποιημένη μέση διαφορά της ταχύτητας της αιματικής ροής υπολογίστηκε ίση με 0,46 cm/s στο μοντέλο σταθερών επιδράσεων ( $p$ -value = 0.0055), και 0,31 cm/s στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.

## Ημικρανία με αύρα

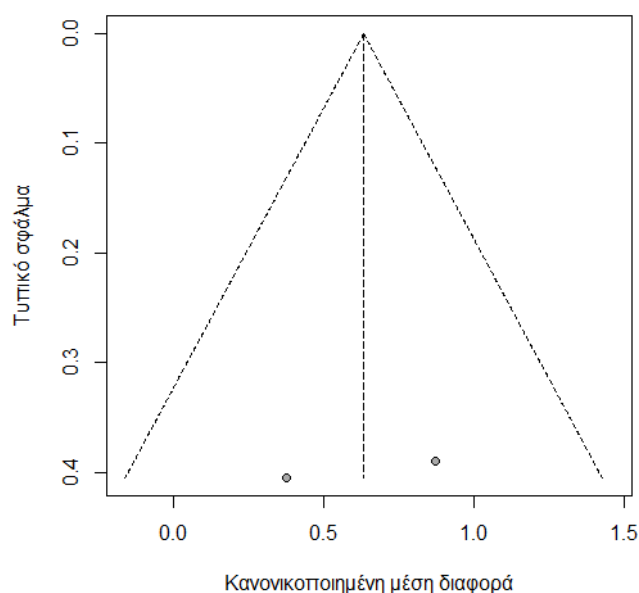
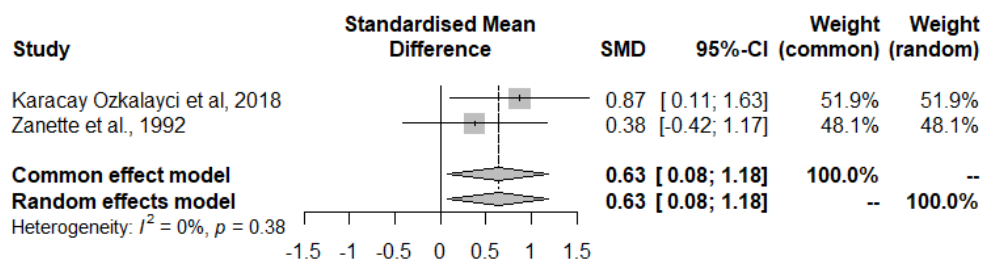
### Μέση ταχύτητα αιματικής ροής στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με τη συμπτωματική πλευρά

Πίνακας 4: Παράμετροι μετα-ανάλυσης μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με τη συμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: $k = 2$			
Αριθμός παρατηρήσεων: $n = 64$			
	Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα εμπιστοσύνης 95%-CI	$z$ $p$ -value
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	0.6331	[0.0825; 1.1836]	2.25 0.0242
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	0.6331	[0.0825; 1.1836]	2.25 0.0242
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):			
$\tau^2 = 0$ ; $\tau = 0$ ; $I^2 = 0.0\%$ ; $H = 1.00$			
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):			
	Q	d.f.	$p$ -value
	0.77	1	0.3802
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:			
-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)			
-Περιορισμένος εκτιμητής του $\tau^2$ για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)			
-Δείκτης $g$ του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)			

Και σε αυτή την περίπτωση δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια, αν και τόσο ο αριθμός των μελετών, όσο και των συμμετεχόντων στις μελέτες αυτές είναι συγκριτικά μικροί. Ο υπολογισμός μιας συγκεντρωτικής διαφοράς για την απόκλιση στη ταχύτητα αιματικής ροής στη πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία και με τα δύο μοντέλα (σταθερών και τυχαίων επιδράσεων) καταλήγει στην ίδια τιμή (0,63 cm/s, θετική διαφορά που αντιστοιχεί σε υψηλότερες μετρήσεις στους ασθενείς με ημικρανία με αύρα), που και στις 2 περιπτώσεις είναι στατιστικά σημαντική ( $p$ -value= 0.0242) σε επίπεδο σημαντικότητας 5%.

Πίνακας 5: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στη μέση ταχύτητα αιματικής ροής (cm/s) μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



Εικόνα 5: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασταύρωση τη μέσης ταχύτητας αιματικής ροής μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

### Μέση ταχύτητα αιματικής ροής στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με την ασυμπτωματική πλευρά

Πίνακας 6: Παράμετροι μετα-ανάλυσης μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με την ασυμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν:  $k = 2$   
 Αριθμός παρατηρήσεων:  $n = 64$

	Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI	z	p-value
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	0.6644	[0.1130; 1.2157]	2.36	0.0182
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	0.6644	[0.1130; 1.2157]	2.36	0.0182

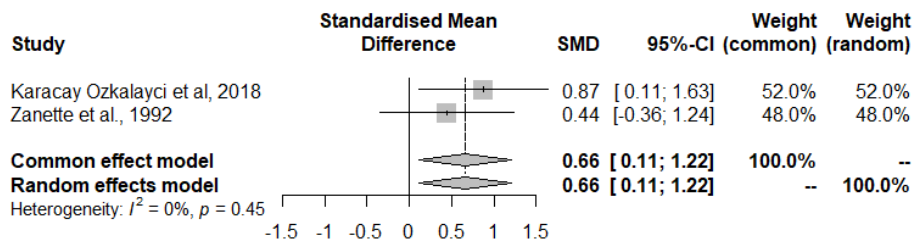
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):  
 $\tau^2 = 0$ ;  $\tau = 0$ ;  $I^2 = 0.0\%$ ;  $H = 1.00$

Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):

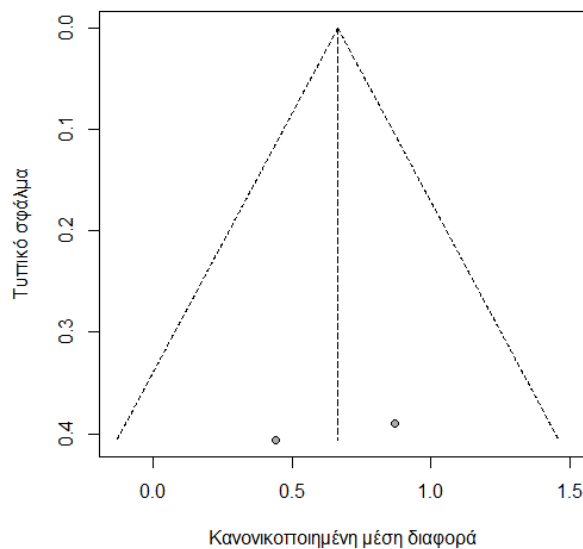
Q d.f. p-value  
 0.58 1 0.4454

Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:

- Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)
- Περιορισμένος εκτιμητής του  $\tau^2$  για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)
- Δείκτης  $g$  του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)



Εικόνα 6: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στη μέση ταχύτητα αιματικής ροής (cm/s) μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



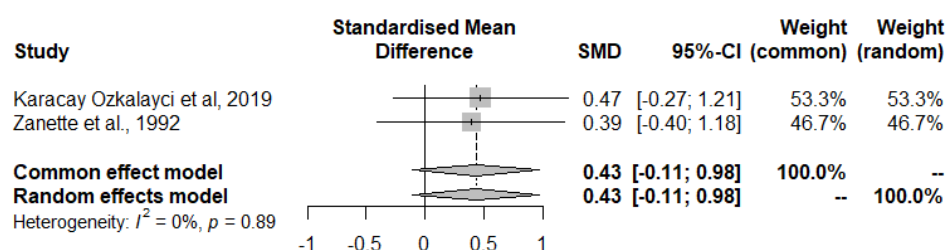
Εικόνα 7: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασαύρωση της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

Η συνολική μέση διαφορά της μέσης ταχύτητας αιματικής ανάμεσα σε άτομα με ημικρανία με αύρα και υγιή άτομα βρέθηκε ίση με 0,66 cm/s (και από τα 2 μοντέλα, στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 5%: p-value=0.0182). Παράλληλα, τα αποτελέσματα του ελέγχου ετερογένειας είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα που προκύπτουν από τη σύγκριση των μετρήσεων ανάμεσα σε υγιή άτομα και τη συμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα, στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία.

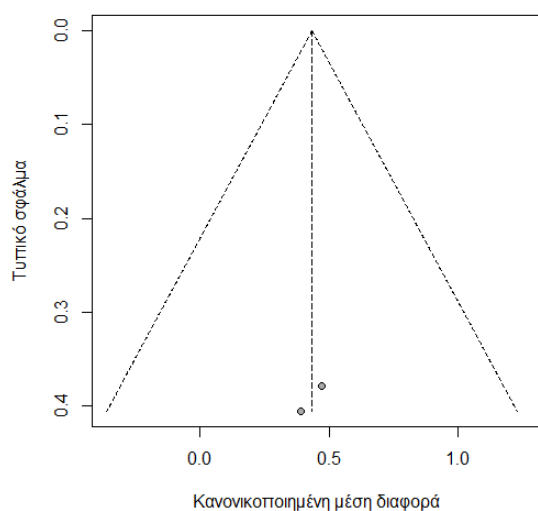
### Μέση ταχύτητα αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με τη συμπτωματική πλευρά

Πίνακας 7: Παράμετροι μετα-ανάλυσης μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με τη συμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: k = 2	
Αριθμός παρατηρήσεων: o = 64	
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD) Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI z p-value	
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	0.4331 [-0.1093; 0.9754] 1.56 0.1176
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	0.4331 [-0.1093; 0.9754] 1.56 0.1176
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):	
tau <sup>2</sup> = 0; tau = 0; I <sup>2</sup> = 0.0%; H = 1.00	
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):	
Q d.f. p-value	
0.02 1 0.8861	
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:	
-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)	
-Περιορισμένος εκτιμητής του τ <sup>2</sup> για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)	
-Δείκτης g του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)	



Εικόνα 8: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στη μέση ταχύτητα αιματικής ροής (cm/s) μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



Εικόνα 9: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασταύρωση της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

Εξετάζοντας τις μετρήσεις στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, η συνολική μέση διαφορά της μέσης ταχύτητας αιματικής ανάμεσα σε άτομα με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιή άτομα βρέθηκε ίση με 0,43 cm/s (και από τα 2 μοντέλα, όχι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 5%: p-value = 0.1176). Κατά παρόμοιο τρόπο, δεν υπάρχουν ενδείξεις ετερογένειας (κάτι που υποστηρίζεται κι από το γεγονός ότι τα αποτελέσματα των δύο μοντέλων είναι ταυτόσημα), ενώ και στο διάγραμμα «διοχέτευσης», παρατηρείται ότι οι δύο μελέτες βρίσκονται αρκετά κοντά η μία στην άλλη.

### **Μέση ταχύτητα αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με την ασυμπτωματική πλευρά**

Πίνακας 8: Παράμετροι μετα-ανάλυσης μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με την ασυμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: k = 2			
Αριθμός παρατηρήσεων: o = 64			
	Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI	z p-value
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	0.3018	[-0.2384; 0.8419]	1.09 0.2736
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	0.3018	[-0.2384; 0.8419]	1.09 0.2736

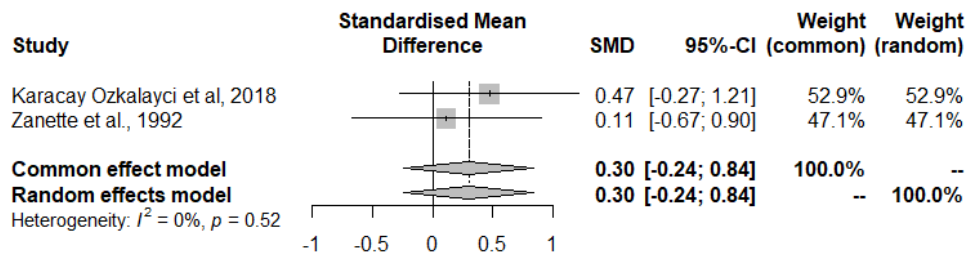
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):  
 $\tau^2 = 0$ ;  $\tau = 0$ ;  $I^2 = 0.0\%$ ;  $H = 1.00$

Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):

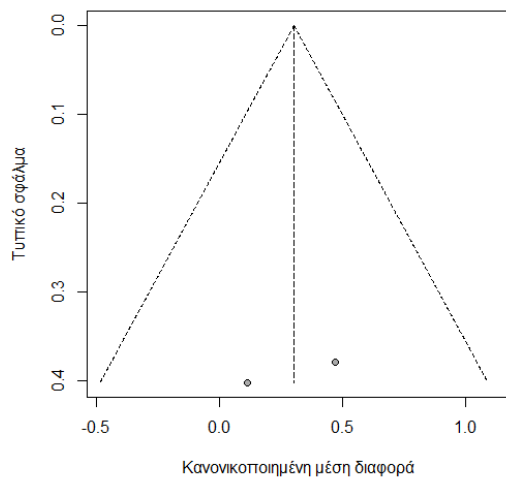
Q d.f. p-value  
 0.42 1 0.5172

Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:

- Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)
- Περιορισμένος εκτιμητής του  $\tau^2$  για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)
- Δείκτης  $g$  του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)



Εικόνα 10: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στη μέση ταχύτητα αιματικής ροής (cm/s) μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



Εικόνα 11: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασαύρωση τη μέσης ταχύτητας αιματικής ροής μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και κατά τη σύγκριση της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής ανάμεσα στην ασυμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα και υγιών ατόμων (μετρήσεις στη μέση εγκεφαλική αρτηρία). Προέκυψε δηλαδή θετική διαφορά υπέρ των ασθενών (0,30 cm/s, ίδια τιμή και από τα δύο μοντέλα), η οποία ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p$ -value = 0.2736), ενώ δεν προέκυψε κάποια ένδειξη ετερογένειας, από το στατιστικό έλεγχο ( $p$ -value = 0.5) ή το διάγραμμα «διοχέτευσης».

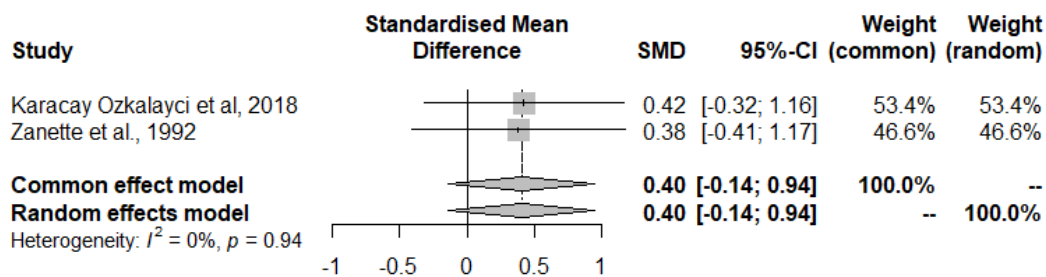
### ***Μέση ταχύτητα αιματικής ροής στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με τη συμπτωματική πλευρά***

Τέλος, η μέση ταχύτητα αιματικής ροής εξετάστηκε και στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία ανάμεσα στην συμπτωματική πλευρά ατόμων με ημικρανία με αύρα και υγιή άτομα. Αντίστοιχα με τα παραπάνω, υποστηρίζεται η ομοιογένεια των μελετών, ενώ προκύπτει (ίδια τιμή και από τα δύο μοντέλα) ότι η μέση ταχύτητα αιματικής ροής είναι 0,4 cm/s υψηλότερη στη συμπτωματική πλευρά ατόμων με ημικρανία (συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου), αν και η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $p$ -value = 0.1449).

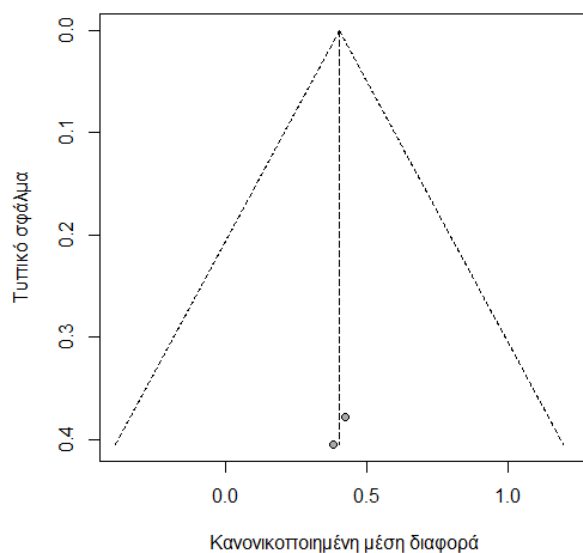
*Πίνακας 9: Παράμετροι μετα-ανάλυσης μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με τη συμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα*

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: $k = 2$			
Αριθμός παρατηρήσεων: $o = 64$			
	Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI	$z$ $p$ -value
	Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	0.4028 [-0.1388; 0.9443]	1.46 0.1449
	Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	0.4028 [-0.1388; 0.9443]	1.46 0.1449
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):			
$\tau^2 = 0$ ; $\tau = 0$ ; $I^2 = 0.0\%$ ; $H = 1.00$			
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):			
	Q	d.f.	$p$ -value
	0.01	1	0.9414
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:			
-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)			
-Περιορισμένος εκτιμητής του $\tau^2$ για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)			
-Δείκτης $g$ του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)			





Εικόνα 12: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στη μέση ταχύτητα αιματικής ροής (cm/s) μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



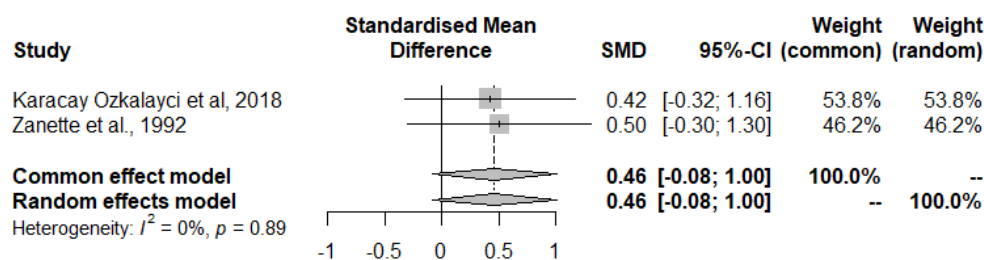
Εικόνα 13: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασταύρωση της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

### **Μέση ταχύτητα αιματικής ροής στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με την ασυμπτωματική πλευρά**

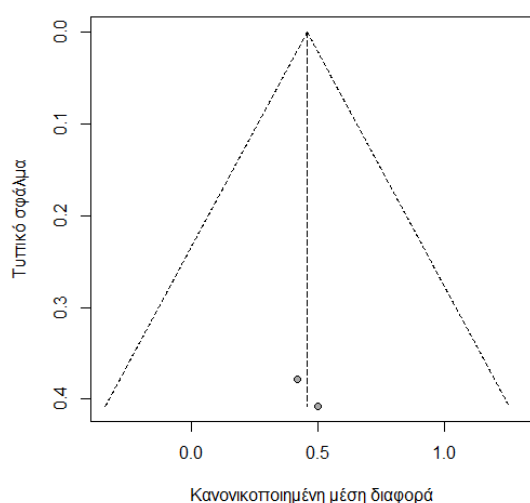
Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρούνται και κατά τη σύγκριση των μετρήσεων στην ασυμπτωματική πλευρά, όπου η μέση ταχύτητα αιματικής ροής είναι 0,46 cm/s υψηλότερη στη συμπτωματική πλευρά ατόμων με ημικρανία (συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου), αν και η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $p$ -value = 0.0979).

Πίνακας 10: Παράμετροι μετα-ανάλυσης μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με την ασυμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: $k = 2$	
Αριθμός παρατηρήσεων: $n = 64$	
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	0.4586 [-0.0845; 1.0018]
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	0.4586 [-0.0845; 1.0018]
z	1.65
p-value	0.0979
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):	
$\tau^2 = 0$ ; $\tau = 0$ ; $I^2 = 0.0\%$ ; $H = 1.00$	
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):	
Q	0.02
d.f.	1
p-value	0.8859
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:	
-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)	
-Περιορισμένος εκτιμητής του $\tau^2$ για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)	
-Δείκτης $g$ του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)	



Εικόνα 14: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στη μέση ταχύτητα αιματικής ροής (cm/s) μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



Εικόνα 15: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασαύρωση της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

Οι συγκρίσεις που πραγματοποιήθηκαν για την μέση ταχύτητα αιματικής ροής επαναλήφθηκαν στη συνέχεια και για το δείκτη σφυγμικότητας.

### **Δείκτης σφυγμικότητας στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με τη συμπτωματική πλευρά**

Από τις μετρήσεις στη πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία και συγκρίνοντας τη συμπτωματική πλευρά με τους υγιείς, παρατηρείται ένδειξη ετερογένειας, τόσο στο διάγραμμα «διοχέτευσης», όσο και στον στατιστικό έλεγχο ( $p\text{-value} = 0.0112$ ). Ως αποτέλεσμα, οι συγκεντρωτικές τιμές της μέσης διαφοράς που αποδίδονται από τα δύο μοντέλα είναι αρνητικές, ενώ σε καμία περίπτωση δεν είναι στατιστικά σημαντικές (Μοντέλο σταθερών επιδράσεων: Μέση διαφορά =  $-0,08$   $p\text{-value} = 0.7794$ ; Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων: Μέση διαφορά =  $-0,04$ ,  $p\text{-value} = 0.9574$ ).

Πίνακας 11: Παράμετροι μετα-ανάλυσης του δείκτη σφυγμικότητας στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με τη συμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα

Αριθμός των μελετών που διασαυρώθηκαν: $k = 2$			
Αριθμός παρατηρήσεων: $n = 64$			
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI	$z$	$p\text{-value}$
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	$-0.0790$ $[-0.6315; 0.4736]$	$-0.28$	$0.7794$

Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model) -0.0383 [-1.4421; 1.3656] -0.05 0.9574

Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):

$\tau^2 = 0.8665$ ;  $\tau = 0.9309$ ;  $I^2 = 84.4\%$  [36.2%; 96.2%];  $H = 2.54$  [1.25; 5.13]

Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):

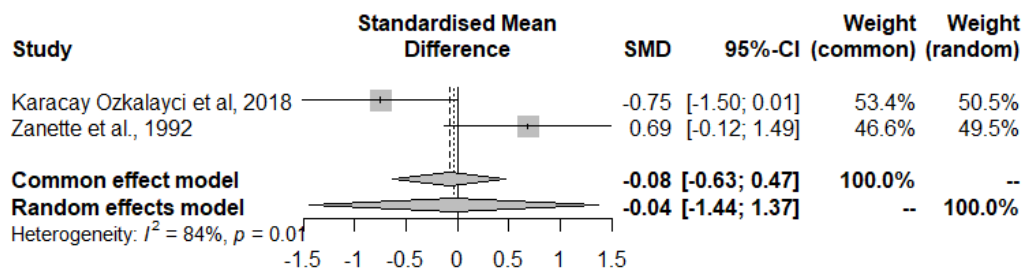
Q d.f. p-value  
6.43 1 0.0112

Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:

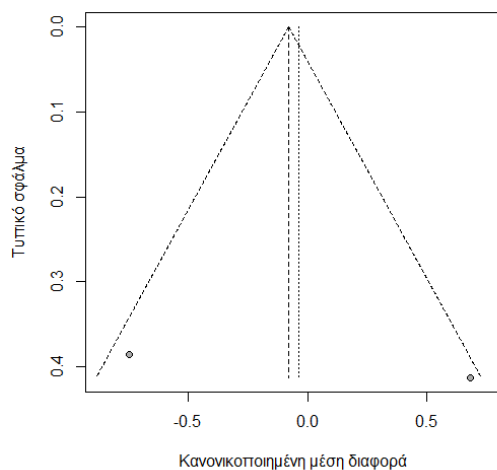
-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)

-Περιορισμένος εκτιμητής του  $\tau^2$  για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)

-Δείκτης  $g$  του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)



Εικόνα 16: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στο δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



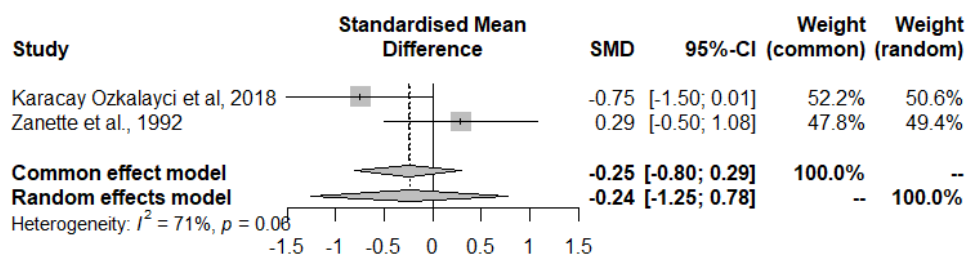
Εικόνα 17: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασαύρωση του δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

## Δείκτης σφυγμικότητας στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με την ασυμπτωματική πλευρά

Παράλληλα, οι ίδιες μετρήσεις επαναλαμβάνονται και κατά τη σύγκριση των μετρήσεων από την ασυμπτωτική πλευρά των ασθενών και τις μετρήσεις στους υγιείς. Οι διαφορές είναι κι εδώ αρνητικές (μικρότερη τιμή του δείκτη στους ασθενείς), όχι όμως στατιστικά σημαντικές (Μοντέλο σταθερών επιδράσεων: Μέση διαφορά = -0,25, p-value = 0.3664; Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων: Μέση διαφορά = -0,24, p-value = 0.7800), ενώ παράλληλα η ετερογένεια στηρίζεται κυρίως από το διάγραμμα «διοχέτευσης».

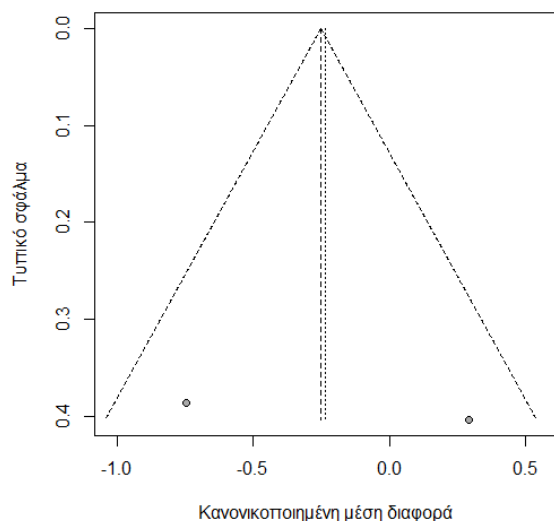
Πίνακας 12: Παράμετροι μετα-ανάλυσης του δείκτη σφυγμικότητας στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με την ασυμπτωτική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: k = 2	
Αριθμός παρατηρήσεων: o = 64	
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	-0.2519 [-0.7985; 0.2947]
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	-0.2356 [-1.2511; 0.7800]
z	p-value
-0.90	0.3664
-0.45	0.6494
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):	
tau <sup>2</sup> = 0.3812; tau = 0.6174; I <sup>2</sup> = 71.0% [0.0%; 93.5%]; H = 1.86 [1.00; 3.91]	
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):	
Q	d.f.
3.45	1
p-value	
0.0634	
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:	
-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)	
-Περιορισμένος εκτιμητής του τ <sup>2</sup> για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)	
-Δείκτης g του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)	



Εικόνα 18: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στο δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised

Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



Εικόνα 19: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασαύρωση του δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

### **Δείκτης σφυγμικότητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με τη συμπτωματική πλευρά**

Οι μετρήσεις όσον αφορά το δείκτη παλμικότητας στην συμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα και υγιή άτομα, στη μέση εγκεφαλική αρτηρία παρουσιάζουν ομοιογένεια, ενώ η μέση συνολική διαφορά στις 2 ομάδες υπολογίζεται (και από τα δύο μοντέλα) ίση με 0,24 (υψηλότερη στους ασθενείς), αν και όχι στατιστικά σημαντική ( $p$ -value = 0.3850).

Πίνακας 13: Παράμετροι μετα-ανάλυσης του δείκτη σφυγμικότητας στην μέση εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με τη συμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: $k = 2$	
Αριθμός παρατηρήσεων: $n = 64$	
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	0.2385 [-0.2997; 0.7768]
$I^2$	0.87
$p$ -value	0.3850

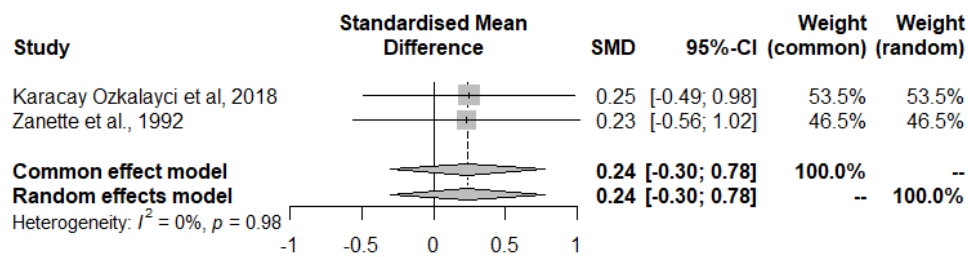
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model) 0.2385 [-0.2997; 0.7768] 0.87 0.3850

Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):  
 $\tau^2 = 0$ ;  $\tau = 0$ ;  $I^2 = 0.0\%$ ;  $H = 1.00$

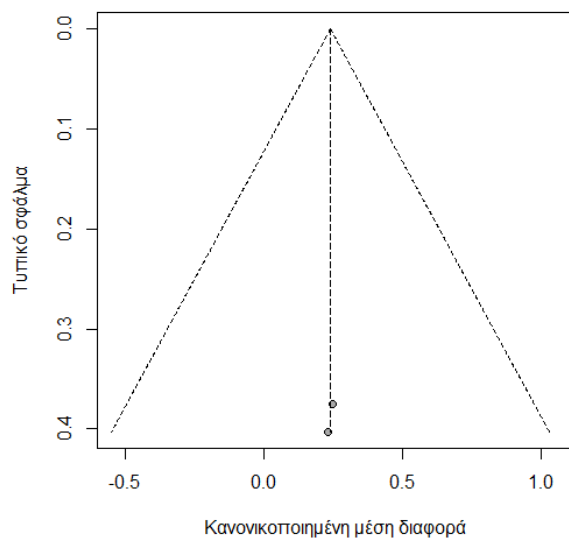
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):  
 Q d.f. p-value  
 0.00 1 0.9752

Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:

- Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)
- Περιορισμένος εκτιμητής του  $\tau^2$  για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)
- Δείκτης  $g$  του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)



Εικόνα 20: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στο δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



Εικόνα 21: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασαύρωση του δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος

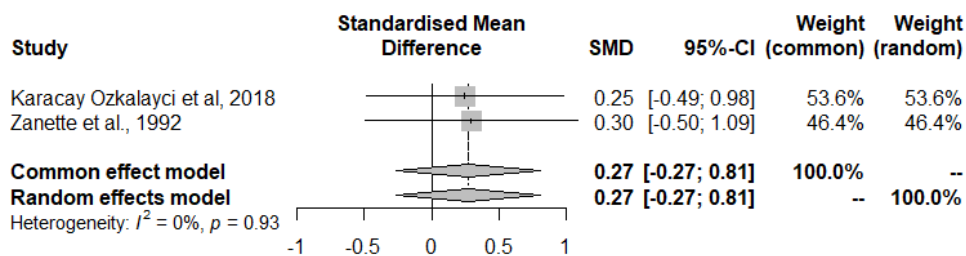
(Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

### Δείκτης σφυγμικότητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με την ασυμπτωματική πλευρά

Ομοίως, οι μετρήσεις του δείκτη παλμικότητας, στην ασυμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα και υγιή άτομα, στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, παρουσιάζουν κι αυτές ομοιογένεια, ενώ η μέση συνολική διαφορά στις 2 ομάδες υπολογίζεται (και από τα δύο μοντέλα) ίση με 0,27 (υψηλότερη στους ασθενείς), αν και όχι στατιστικά σημαντική (p-value = 0.3274).

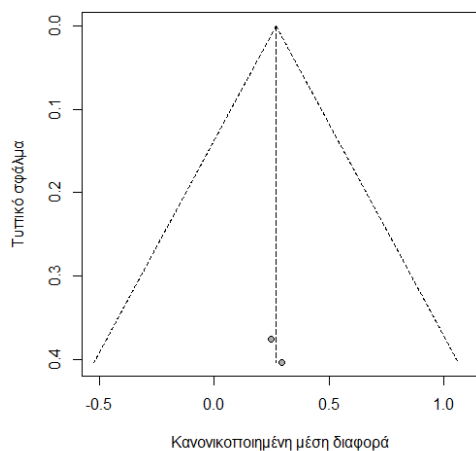
Πίνακας 14: Παράμετροι μετα-ανάλυσης του δείκτη σφυγμικότητας στην μέση εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με την ασυμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: k = 2	
Αριθμός παρατηρήσεων: o = 64	
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	0.2692 [-0.2696; 0.8079]
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	0.2692 [-0.2696; 0.8079]
z	0.98
p-value	0.3274
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):	
tau <sup>2</sup> = 0; tau = 0; I <sup>2</sup> = 0.0%; H = 1.00	
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):	
Q	0.01
d.f.	1
p-value	0.9294
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:	
-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)	
-Περιορισμένος εκτιμητής του τ <sup>2</sup> για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)	
-Δείκτης g του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)	



Εικόνα 22: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στο δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.





Εικόνα 23: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασαύρωση του δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

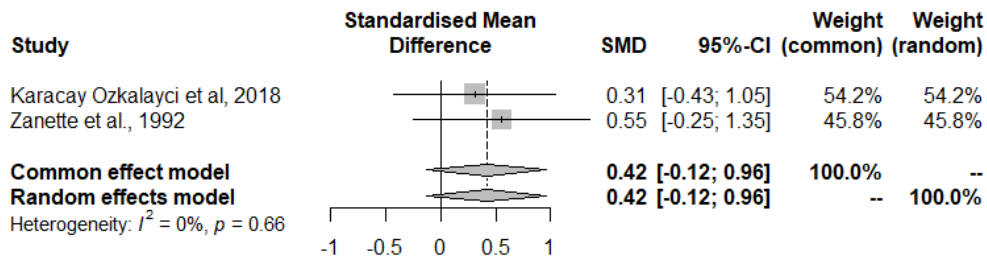
### **Δείκτης σφυγμικότητας στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με τη συμπτωματική πλευρά**

Τέλος, εστιάζοντας σε μετρήσεις από την οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, παρατηρείται απουσία ενδείξεων ετερογένειας, ενώ τα αποτελέσματα των 2 μοντέλων ταυτίζονται. Πιο συγκεκριμένα, ο δείκτης σφυγμικότητας (στην συμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα) είναι υψηλότερος κατά 0,42 απ' ότι στους υγιείς (p-value = 0.1283).

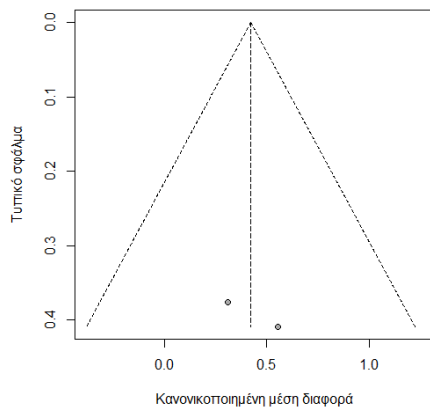
Πίνακας 15: Παράμετροι μετα-ανάλυσης του δείκτη σφυγμικότητας στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με τη συμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: k = 2	
Αριθμός παρατηρήσεων: o = 64	
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	0.4210 [-0.1216; 0.9636]
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	0.4210 [-0.1216; 0.9636]
z	p-value
1.52	0.1283
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):	
tau <sup>2</sup> = 0; tau = 0; I <sup>2</sup> = 0.0%; H = 1.00	
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):	
Q	d.f.
0.19	1
p-value	
0.6612	
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:	

-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)  
 -Περιορισμένος εκτιμητής του  $\tau^2$  για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)  
 -Δείκτης  $g$  του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)



Εικόνα 24: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στο δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



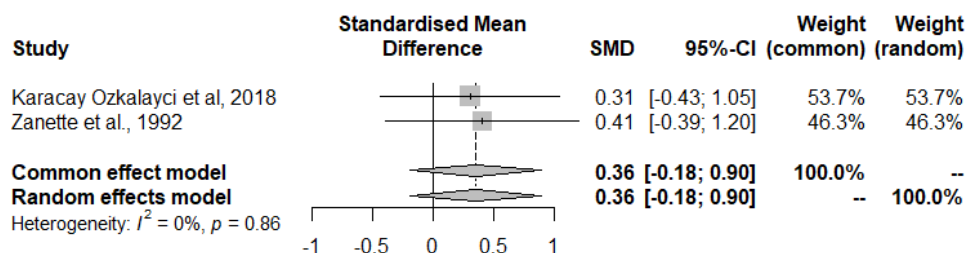
Εικόνα 25: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασαύρωση του δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

### Δείκτης σφυγμικότητας στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με την ασυμπτωματική πλευρά

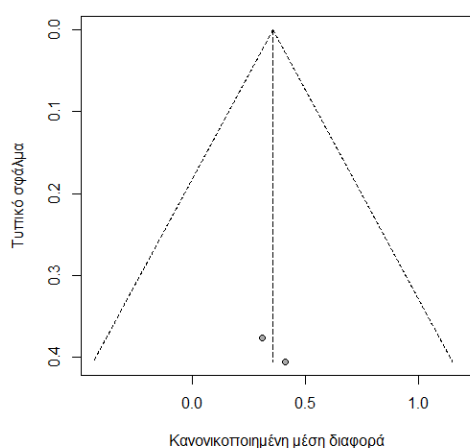
Οι ίδιες παρατηρήσεις επαναλαμβάνονται και για τις μετρήσεις στην ασυμπτωματική πλευρά, όπου ο δείκτης σφυγμικότητας είναι υψηλότερος κατά 0,36 στους ασθενείς απ' ότι στους υγιείς ( $p$ -value = 0.1971).

Πίνακας 16: Παράμετροι μετα-ανάλυσης του δείκτη σφυγμικότητας στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με την ασυμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία με αύρα

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: k = 2	
Αριθμός παρατηρήσεων: o = 64	
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	0.3557 [-0.1848; 0.8963]
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	0.3557 [-0.1848; 0.8963]
z	p-value
1.29	0.1971
0.3557	0.1971
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):	
tau <sup>2</sup> = 0; tau = 0; I <sup>2</sup> = 0.0%; H = 1.00	
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):	
Q	d.f.
0.03	1
p-value	
0.8563	
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:	
-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)	
-Περιορισμένος εκτιμητής του τ <sup>2</sup> για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)	
-Δείκτης g του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)	



Εικόνα 26: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στο δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



Εικόνα 27: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασταύρωση του δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία με αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

## Ημικρανία χωρίς αύρα

### *Μέση ταχύτητα αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με τη συμπτωματική πλευρά*

Για τη σύγκριση αυτή υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από 5 μέλετες, σε αντίθεση με τις προηγούμενες περιπτώσεις όπου διασταυρώνονταν τα αποτελέσματα 2 μόνο μελετών σε κάθε υποκατηγορία. Αν και δεν υποστηρίζεται από το στατιστικό έλεγχο που πραγματοποιήθηκε, το διάγραμμα «διοχέτευσης» παρουσιάζει ήπιες ενδείξεις ετερογένειας. Συνολικά, σύμφωνα με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων, η μέση διαφορά στην μέση ταχύτητα αιματικής ροής (στη μέση εγκεφαλική αρτηρία) ανάμεσα στη συμπτωματική πλευρά ατόμων με ημικρανία χωρίς αύρα και υγιών ατόμων υπολογίζεται ίση με 0,19 (p-value = 0.1775), ενώ σύμφωνα με το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων 0,10 (p-value = 0.6076).

Πίνακας 17: Παράμετροι μετα-ανάλυσης μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με τη συμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: k = 5  
Αριθμός παρατηρήσεων: o = 222

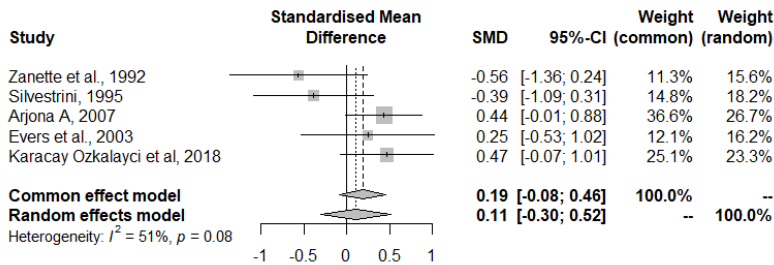
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD) Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI z p-value

Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model) 0.1856 [-0.0842; 0.4553] 1.35 0.1776  
 Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model) 0.1069 [-0.3013; 0.5152] 0.51 0.6076

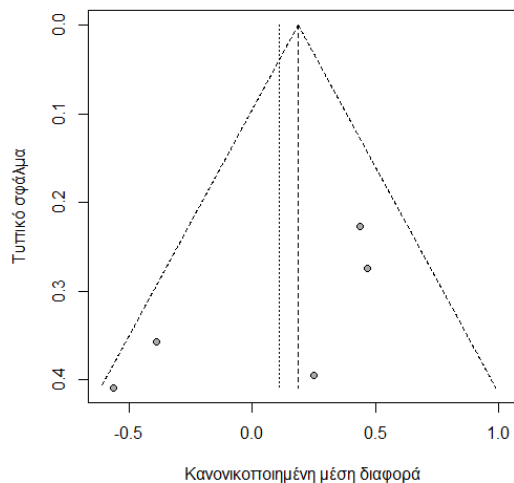
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):  
 $\tau^2 = 0.1108$  [0.0000; 1.7980];  $\tau = 0.3329$  [0.0000; 1.3409]  
 $I^2 = 51.3\%$  [0.0%; 82.1%];  $H = 1.43$  [1.00; 2.37]

Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):  
 Q d.f. p-value  
 8.22 4 0.0840

Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:  
 -Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)  
 -Περιορισμένος εκτιμητής του  $\tau^2$  για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)  
 -Δείκτης  $g$  του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)



Εικόνα 28: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στο μέση ταχύτητα αιματικής ροής μεταξύ ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



Εικόνα 29: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασαύρωση της μέση ταχύτητα αιματικής ροής μεταξύ ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

### **Μέση ταχύτητα αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με την ασυμπτωματική πλευρά**

Από τις αντίστοιχες παρατηρήσεις για την ασυμπτωματική πλευρά, παρατηρήθηκε εκ νέου ετερογένεια στο διάγραμμα «διοχέτευσης». Σύμφωνα με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων, η μέση διαφορά στην μέση ταχύτητα αιματικής ροής (στη μέση εγκεφαλική αρτηρία) ανάμεσα στην ασυμπτωματική πλευρά ατόμων με ημικρανία χωρίς αύρα και υγιών ατόμων υπολογίζεται ίση με 0,23 (p-value = 0.1002), και 0,19 (p-value = 0.2608), σύμφωνα με το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.

*Πίνακας 18: Παράμετροι μετα-ανάλυσης μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με την ασυμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα*

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: k = 5

Αριθμός παρατηρήσεων: o = 222

Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI	z	p-value
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	0.2258 [-0.0434; 0.4950]	1.64	0.1002
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	0.1889 [-0.1404; 0.5182]	1.12	0.2608

Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):

tau<sup>2</sup> = 0.0405 [0.0000; 1.1904]; tau = 0.2013 [0.0000; 1.0910]

I<sup>2</sup> = 29.5% [0.0%; 72.7%]; H = 1.19 [1.00; 1.91]

Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):

Q d.f. p-value

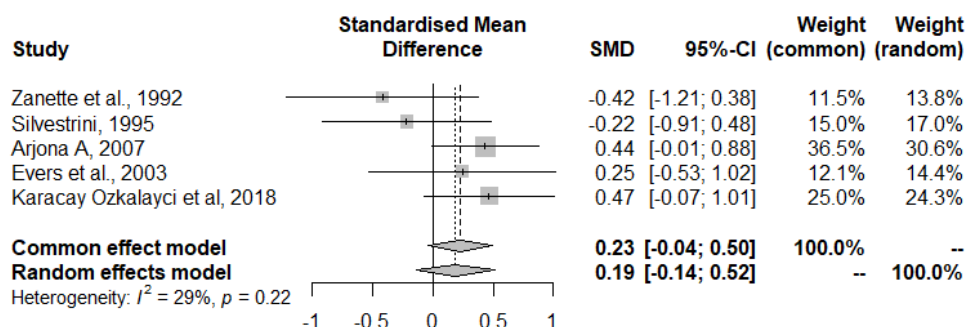
5.67 4 0.2249

Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:

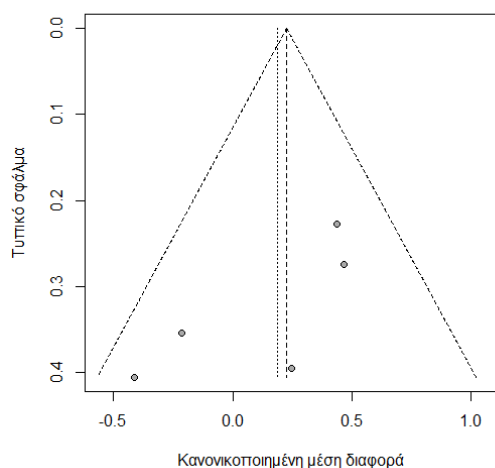
-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)

-Περιορισμένος εκτιμητής του τ<sup>2</sup> για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)

-Δείκτης g του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)



Εικόνα 30: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στη μέση ταχύτητα αιματικής ροής μεταξύ ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



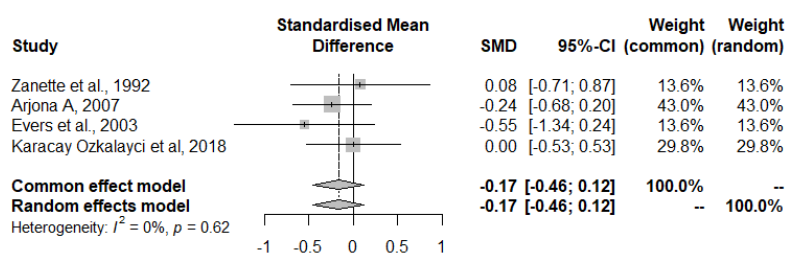
Εικόνα 31: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασταύρωση της μέση ταχύτητα αιματικής ροής μεταξύ ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

### Δείκτης σφυγμικότητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με τη συμπτωματική πλευρά

Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε διασταύρωση στις τιμές του δείκτη σφυγμικότητας ανάμεσα σε άτομα με ημικρανία χωρίς αύρα και υγιείς. Για τη σύγκριση με τη συμπτωματική πλευρά, δεν προέκυψαν ενδείξεις ετερογένειας, ενώ η τιμή του δείκτη, συνολικά, βρέθηκε μικρότερη στα άτομα με ημικρανία (-0,1661, p-value =0.2615) και στα δύο μοντέλα.

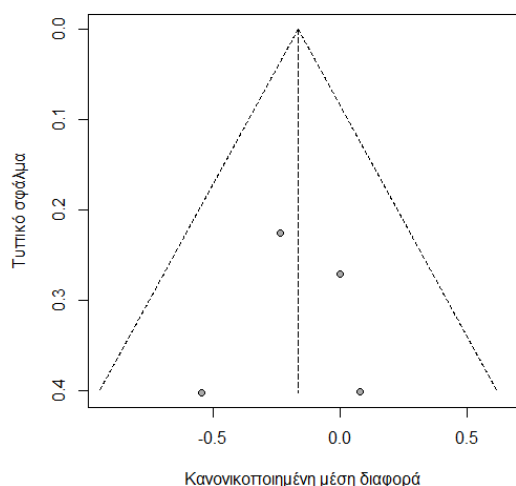
Πίνακας 19: Παράμετροι μετα-ανάλυσης δείκτη σφυγμικότητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με τη συμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: k = 4			
Αριθμός παρατηρήσεων: o = 190			
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI	z	p-value
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	-0.1661 [-0.4561; 0.1238]	-1.12	0.2615
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	-0.1661 [-0.4561; 0.1238]	-1.12	0.2615
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):			
tau <sup>2</sup> = 0 [0.0000; 0.9612]; tau = 0 [0.0000; 0.9804]			
I <sup>2</sup> = 0.0% [0.0%; 84.7%]; H = 1.00 [1.00; 2.56]			
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):			
Q	d.f.	p-value	
1.76	3	0.6236	
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:			
-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)			
-Περιορισμένος εκτιμητής του τ <sup>2</sup> για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)			
-Δείκτης g του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)			



Εικόνα 32: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στο δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.





Εικόνα 33: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασταύρωση του δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα (συμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

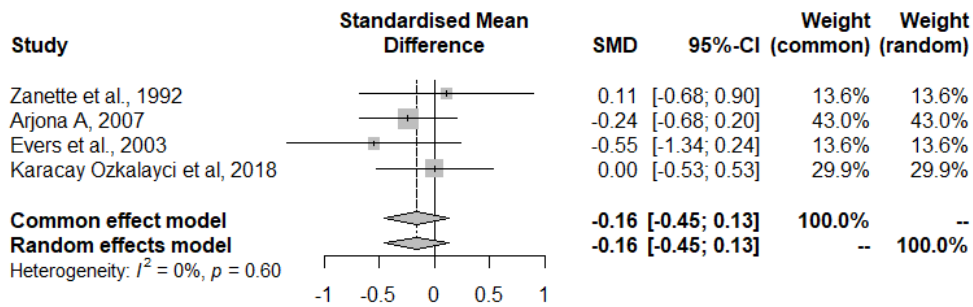
### Δείκτης σφυγμικότητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, σύγκριση με την ασυμπτωματική πλευρά

Αντίστοιχες παρατηρήσεις σημειώθηκαν και κατά τη διασταύρωση δεδομένων που αφορούσαν τη σύγκριση του δείκτη σφυγμικότητας ανάμεσα στην ασυμπτωματική πλευρά ατόμων με ημικρανία χωρίς αύρα και υγιή άτομα. Εκ νέου, οι μελέτες παρουσιάζουν ομοιογένεια, και η τιμή του δείκτη, συνολικά, υπολογίστηκε μικρότερη στα άτομα με ημικρανία (-0,16, p-value =0.2740) και από τα δύο μοντέλα.

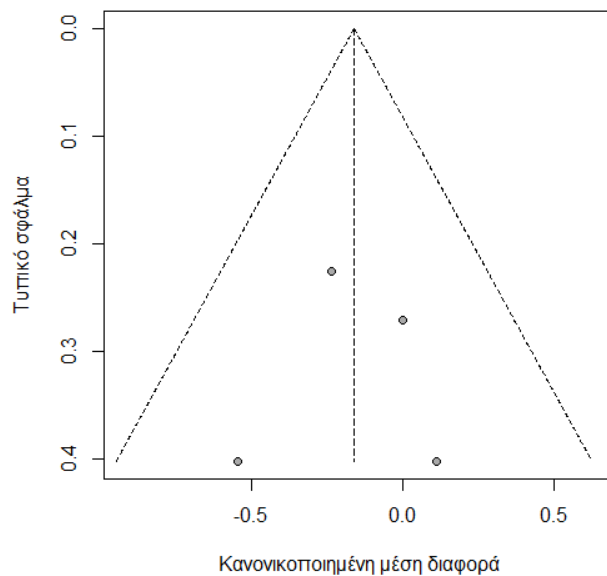
Πίνακας 20: Παράμετροι μετα-ανάλυσης δείκτη σφυγμικότητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων στα υγιή άτομα με την ασυμπτωματική πλευρά ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: k = 4	
Αριθμός παρατηρήσεων: o = 190	
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	-0.1618 [-0.4518; 0.1281]
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	-0.1618 [-0.4518; 0.1281]
z p-value	-1.09 0.2740
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):	
tau <sup>2</sup> = 0 [0.0000; 1.0387]; tau = 0 [0.0000; 1.0192]	
I <sup>2</sup> = 0.0% [0.0%; 84.7%]; H = 1.00 [1.00; 2.56]	
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):	
Q d.f. p-value	1.86 3 0.6015
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:	

-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)  
 -Περιορισμένος εκτιμητής του  $\tau^2$  για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)  
 -Δείκτης  $g$  του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)



Εικόνα 34: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στο δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



Εικόνα 35: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασαύρωση του δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα (ασυμπτωματική πλευρά) και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

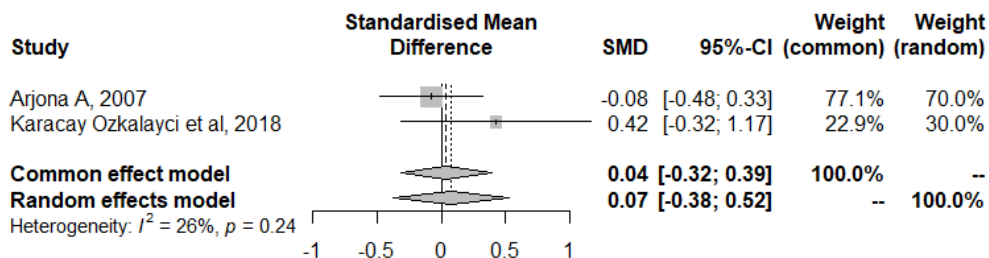
## Κεφαλαλγία τάσης

### Μέση ταχύτητα αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία

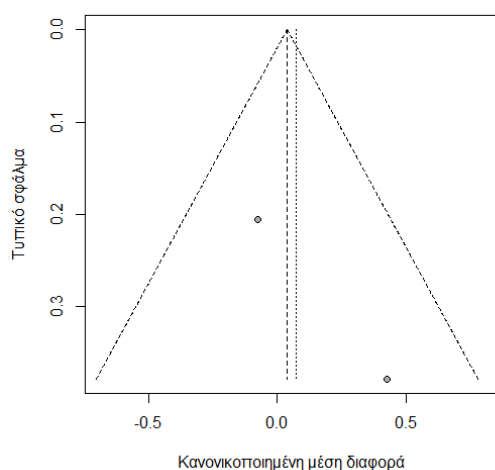
Κατά τη διασταύρωση των τιμών της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής, συγκρίνοντας ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης και υγιή άτομα παρατηρήθηκε από το διάγραμμα «διοχέτευσης», μικρή ετερογένεια των μελετών, ενώ η μέση διαφορά προέκυψε ίση με 0,04 (p-value = 0.8348) από το μοντέλο σταθερών επιδράσεων και 0,07 (p-value = 0.7492) από το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.

Πίνακας 21: Παράμετροι μετα-ανάλυσης μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων ανάμεσα σε υγιή άτομα και ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: k = 2 Αριθμός παρατηρήσεων: o = 130
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD) Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI z p-value Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model) 0.0377 [-0.3166; 0.3920] 0.21 0.8348 Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model) 0.0735 [-0.3769; 0.5238] 0.32 0.7492
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity): tau <sup>2</sup> = 0.0331; tau = 0.1818; I <sup>2</sup> = 26.3%; H = 1.16
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity): Q d.f. p-value 1.36 1 0.2441
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε: -Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method) -Περιορισμένος εκτιμητής του τ <sup>2</sup> για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood) -Δείκτης g του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)



Εικόνα 36: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στη μέση ταχύτητα αιματικής ροής μεταξύ ασθενών με κεφαλαλγία τάσης και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



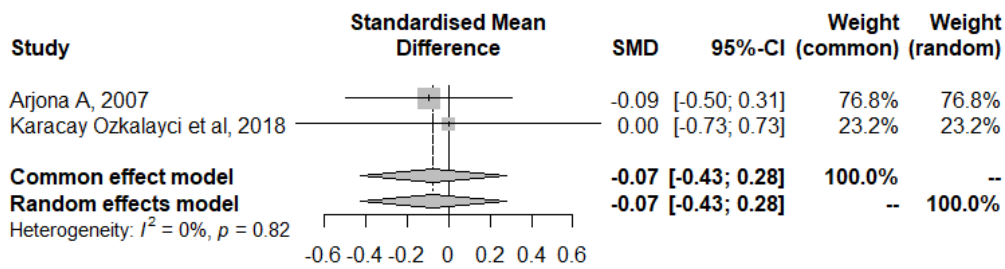
Εικόνα 37: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασταύρωση της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής μεταξύ ασθενών με κεφαλαλγία τάσης και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

### Δείκτης σφυγμικότητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία

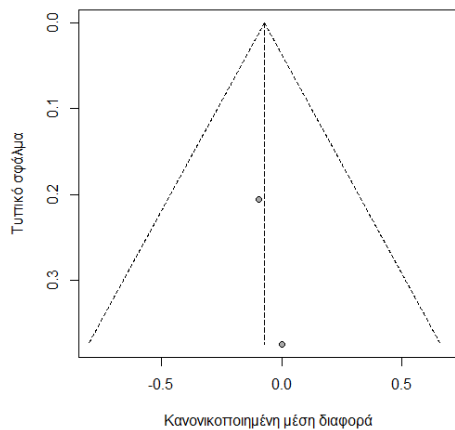
Τέλος, κατά τη διασταύρωση των τιμών του δείκτη σφυγμικότητας, μεταξύ ασθενών με κεφαλαλγία τάσης και υγιή άτομα δεν παρατηρήθηκε κάποια ένδειξη ετερογένειας των μελετών, ενώ η μέση διαφορά προέκυψε ίση με  $-0,07$  ( $p$ -value = 0.8675) και από τα 2 μοντέλα.

Πίνακας 22: Παράμετροι μετα-ανάλυσης του δείκτη σφυγμικότητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία – Σύγκριση μετρήσεων ανάμεσα σε υγιή άτομα και ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης

Αριθμός των μελετών που διασταυρώθηκαν: $k = 2$			
Αριθμός παρατηρήσεων: $n = 130$			
Κανονικοποιημένη μέση διαφορά (SMD)	Διάστημα Εμπιστοσύνης 95%-CI	$z$	$p$ -value
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Common effect model)	-0.0726 [-0.4261; 0.2810]	-0.40	0.6875
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Random effects model)	-0.0726 [-0.4261; 0.2810]	-0.40	0.6875
Ποσοτικοποίηση ετερογένειας (Quantifying heterogeneity):			
$\tau^2 = 0$ ; $\tau = 0$ ; $I^2 = 0.0\%$ ; $H = 1.00$			
Έλεγχος ετερογένειας-Q-Test (Test of heterogeneity):			
Q	d.f.	$p$ -value	
0.05	1	0.8248	
Λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογική ανάλυση που ακολουθήθηκε:			
-Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, με διχότομα και συνεχή δεδομένα (Inverse variance method)			
-Περιορισμένος εκτιμητής του $\tau^2$ για την μεταξύ των μελετών ποικιλομορφία, όπως προκύπτει από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (REML, Restricted maximum-likelihood)			
-Δείκτης $g$ του Hedges (κανονικοποιημένη και διορθωμένη για τυχόν μεροληψία διαφορά των μέσων διαφορών, χρησιμοποιώντας τον ακριβή τύπο)			



Εικόνα 38: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαφοράς στο δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με κεφαλαλγία τάσης και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Study: Μελέτη, Standardised Mean Difference (SMD): Κανονικοποιημένη μέση διαφορά, Weight-common: Βάρος σταθερών επιδράσεων, Weight-random: Βάρος τυχαίων επιδράσεων, Common effect model: Μοντέλο σταθερών επιδράσεων, Random effects model: Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, Heterogeneity: Ετερογένεια.



Εικόνα 39: Διάγραμμα «διοχέτευσης» για την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διασαύρωση του δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ ασθενών με κεφαλαλγία τάσης και υγιών ατόμων (μέση εγκεφαλική αρτηρία). Στον κάθετο άξονα αναγράφονται οι τιμές του μέσου σφάλματος (Standard Error) και στον οριζόντιο άξονα οι τιμές της κανονικοποιημένης μέσης διαφοράς (Standardised Mean Difference).

### 3.2 Συμπεράσματα

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης σε ασθενείς με πρωτοπαθή κεφαλαλγία παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Όπως φαίνεται, στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις μετρήσεις ασθενών με κεφαλαλγία και υγιών ατόμων, παρατηρείται μόνο στην περίπτωση της μέσης αιματικής ροής στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (τόσο στην συμπτωματική, όσο και την ασυμπτωματική πλευρά), όπου ασθενείς με ημικρανία με αύρα παρουσιάζουν υψηλότερες.

Πίνακας 23: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσης. Σε περιπτώσεις όπου δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια, τα αποτελέσματα των δύο μοντέλων (σταθερών και τυχαίων επιδράσεων) συμφωνούν μεταξύ τους, ενώ παρουσία ενδείξεων ετερογένειας, θεωρείται προτιμότερη η εξαγωγή συμπερασμάτων από το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων και οι αντίστοιχες περιπτώσεις σημειώνονται με αστερίσκο (\*).

Κατηγορία κεφαλαλγίας	Δείκτης	Ανατομική περιοχή	Συγκεντρωτικά αποτελέσματα (p-value)
Ημικρανία	Μέση ταχύτητα αιματικής ροής	Μέση εγκεφαλική αρτηρία Συμπτωματική πλευρά*	0,11 (0,78)
		Αριστερή πλευρά*	0,21 (0,36)
Ημικρανία με αύρα	Μέση ταχύτητα αιματικής ροής	Πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία Συμπτωματική πλευρά	0,63 ( 0,02)
		Ασυμπτωματική πλευρά	0,67 (0,02)
		Μέση εγκεφαλική αρτηρία Συμπτωματική πλευρά	0,43 (0,11)
		Ασυμπτωματική πλευρά	0,3 (0,27)
		Οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία Συμπτωματική πλευρά	0,4 (0,14)
		Ασυμπτωματική πλευρά	0,46 (0,09)
	Δείκτης σφυγμικότητας	Πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία Συμπτωματική πλευρά*	-0,04 (0,96)
		Ασυμπτωματική πλευρά*	-0,24 (0,65)
		Μέση εγκεφαλική αρτηρία Συμπτωματική πλευρά	0,24 (0,39)
	Ασυμπτωματική πλευρά	0,27 (0,33)	
	Οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία Συμπτωματική πλευρά	0,42 (0,13)	
	Ασυμπτωματική πλευρά	0,36 (0,19)	
Ημικρανία χωρίς αύρα	Μέση ταχύτητα αιματικής ροής	Μέση εγκεφαλική αρτηρία Συμπτωματική πλευρά*	0,11 (0,61)
		Ασυμπτωματική πλευρά*	0,19 (0,26)
	Δείκτης σφυγμικότητας	Οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία Συμπτωματική πλευρά	-0,17 (0,26)
		Ασυμπτωματική πλευρά	-0,16 (0,27)
Κεφαλαλγία τάσης	Μέση ταχύτητα αιματικής ροής	Μέση εγκεφαλική αρτηρία*	0,07 (0,75)

	Δείκτης σφυγμικότητας	Μέση εγκεφαλική αρτηρία	-0,07 (0,69)
--	-----------------------	-------------------------	--------------

#### 4. Αποτελέσματα

Η αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed εντόπισε 211 μελέτες παρατήρησης, συστηματικές ανασκοπήσεις και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που διερεύνησαν το ρόλο του TCD στην εξέταση της πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας.

Αφαιρέθηκαν 168 μελέτες που αφορούσαν την αξία της μεθόδου του TCD σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών με πρωτο- ή δευτεροπαθή κεφαλαλγία.

42 μελέτες κρίθηκαν κατάλληλες και αξιολογήθηκαν για την εγκυρότητά τους. Σε 5 περιπτώσεις δεν ήταν εφικτή η πρόσβαση στο συνολικό κείμενο της εργασίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις έγινε προσπάθεια απόκτησής τους μέσω της βιβλιοθήκης του Γ.Ν. Ελευσίνας Θριασίου, με επιτυχία σε δύο εκ των 5 περιπτώσεων.

Εν τέλει 42 μελέτες με έναν συνολικό αριθμό ασθενών της τάξεως των 5827, εκ των οποίων 954 ασθενείς έπασχαν από πρωτοπαθή κεφαλαλγία και 4873 από δευτεροπαθή κεφαλαλγία, συμπεριλήφθηκαν για τις ανάγκες της παρούσας ανάλυσης.

#### 4.1 Κατανόηση του παθοφυσιολογικού υποστρώματος

##### 4.1.1 Πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες

##### Κεφαλαλγία τύπου τάσης

Η κεφαλαλγία τύπου τάσης ανήκει στις αγγειακές κεφαλαλγίες. Ωστόσο δεν υφίσταται αγγειοδιαστολή των αρτηριολών, όπως συμβαίνει π.χ. στην ημικρανία (Arjona A et al, 2007). Η αγγειακή δυσλειτουργία ευθύνεται για την πρόκληση της κεφαλαλγίας, η οποία τεκμηριώνεται από την αυξημένη δυναμική απάντηση της εγκεφαλικής αγγειακής αυτορρύθμισης στην δοκιμασία Valsalva μετρημένη ως αυξημένη CVR σε ασθενείς με M+TTH (Migraine, Tension-Type-Headache). Σε αντίθεση, ο CPVR (που αφορά τον λόγο της απάντησης της εγκεφαλικής αγγειακής

προς την περιφερική αυτόνομη απάντηση) ανιχνεύεται σε φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς με M+TTH (Wallasch TM et al, 1992). Ο περιορισμός της αγωγιμότητας και η διαστολή των αγγείων με μείωση των αντιστάσεων οδηγεί σε σημαντική αύξηση των ταχυτήτων αιματικής ροής στη βασική αρτηρία (Karacay Ozkalayci S et al, 2018).

## **Ημικρανία**

Η ημικρανία επίσης ανήκει στις αγγειακές κεφαλαλγίες. Η αγγειοσυστολή και αγγειοδιαστολή αποτελούν μία πτυχή του σύνθετου παθοφυσιολογικού υποστρώματός της (Thie A et al 1990). Είναι γνωστό ότι η ημικρανία έχει σύνθετη νευροβιολογική βάση. Πρόκειται στην ουσία για ένα νευρολογικό σύνδρομο, κατά το οποίο ένας γενετικά προδιατεθειμένος εγκέφαλος αντιδρά με μια σειρά από βιολογικές διεργασίες όταν μεταβάλλεται το εσωτερικό ή εξωτερικό περιβάλλον, οι οποίες οδηγούν όχι μόνο στον πόνο, αλλά και στα υπόλοιπα ημικρανικά συμπτώματα (ναυτία, φωτοφοβία, ηχοφοβία, αύρα). Οι μεταβολές του περιβάλλοντος συνιστούν τους εκλυτικούς παράγοντες. Σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση των κρίσεων ημικρανίας συντελεί η ενεργοποίηση του τριδυμο-αγγειακού συστήματος. Οι μεταβολές στη λειτουργία του, οδηγούν στην απελευθέρωση αγγειοδραστικών πεπτιδίων (όπως το CGRP) και την εμφάνιση άσηπτης φλεγμονής. Τα αγγεία του εγκεφάλου διαστέλλονται. Η ναυτία και ο ίλιγγος σχετίζονται με την ενεργοποίηση δομών του στελέχους του εγκεφάλου. Στην όλη διαδικασία συμμετέχουν και οι νευροδιαβιβαστές, όπως η σεροτονίνη και το γλουταμινικό. Ένα ιδιαίτερο φαινόμενο, η φλοιώδης μετακινούμενη καταστολή, είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση της αύρας (cortical spreading depression). Στην ουσία πρόκειται περί ενός ηλεκτρικού κύματος, το οποίο ταξιδεύει με ταχύτητα 3χιλ./λεπτό στο φλοιό του εγκεφάλου και οδηγεί σε παροδική δυσλειτουργία των περιοχών που προσβάλλει. Ξεκινά συχνότερα από τον ινιακό λοβό και επεκτείνεται προς τα υπόλοιπα φλοιώδη τμήματα του εγκεφάλου (Nowaczewska M et al, 2021).

Ευρήματα που σχετίζονται με τις αιμοδυναμικές μεταβολές σε ασθενείς που πάσχουν από ημικρανία με αύρα, αποτελούν ο αυξημένος δείκτης σφυγμικότητας του αγγείου, η μη φυσιολογική αγγειοκινητική αντίδραση και η μειωμένη ταχύτητα αιματικής ροής σε διάφορους κλάδους και τμήματα του κύκλου του Willis (Petrusic I et al, 2020). Τα αποτελέσματα επαναλαμβάνονται σταθερά στις μελέτες σε ό,τι αφορά τη



συστολή των αγγείων αντίστασης στην ημικρανία με αύρα και τη διαστολή των αρτηριολών στην ημικρανία χωρίς αύρα (Arjona A et al 2007). Για παράδειγμα, το CGRP διαστέλλει τις εγκεφαλικές αρτηρίες, αλλά η επίδρασή του δεν φαίνεται να είναι σημαντική για να αποτελεί τον μοναδικό παράγοντα στην πρόκληση της κεφαλαλγίας ημικρανικού τύπου (Lassen L H et al 2008). Το CGRP φαίνεται να διαφέρει στα δύο είδη ημικρανίας, όπως επίσης και η διαταραχή της αγγειοκινητικής αντιδραστικότητας, που είναι εμφανέστερη κατά τη διάρκεια ημικρανίας χωρίς αύρα (M Silvestrini et al, 1995). Και τα δύο είδη ημικρανίας καταλήγουν από υποάρδευση σε υπεραϊμάτωση, ενώ αυτό που ποικίλλει είναι η ένταση της κεφαλαλγίας (Zanette E M et al, 1992).

Η διαφορετική ανταπόκριση σε θεραπείες, όπως η χορήγηση ερενουμάμπης αποδεικνύει την ύπαρξη διαφορετικότητας στο γενετικό υπόστρωμα των ασθενών, που ξεκινούν από διαφορετική αφετηρία σε επίπεδο συμπτωμάτων και κατά συνέπεια συλλέγονται διαφορετικές αιμοδυναμικές απαντήσεις στην περίπτωση εφαρμογής του διακρανιακού Doppler. Σε αυτό το συμπέρασμα οδηγεί η αρνητική συσχέτιση που παρατηρήθηκε μεταξύ των αρχικών τιμών στις δεξιές εγκεφαλικές αρτηρίες και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ερενουμάμπη σε ένα σύνολο ασθενών που εξετάστηκε. Η αρχική τιμή της μέγιστης ταχύτητας ( $V_{max}$ ) στη δεξιές εγκεφαλικές αρτηρίες και τη βασική αρτηρία μετρήθηκε μειωμένη στους ασθενείς που ελάμβαναν ερενουμάμπη και ήταν επαρκώς ανταποκρινόμενοι στην θεραπεία, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν στη θεραπεία. Αυτή η αρχικά μειωμένη τιμή ομαλοποιήθηκε μετά τη χορήγηση της θεραπείας. Δηλαδή, παρατηρήθηκε μια στατιστικώς έγκυρη αύξηση της ταχύτητας στις δεξιές εγκεφαλικές αρτηρίες που αντικατοπτρίζει την εγκεφαλική αιματική ροή, η οποία αυξήθηκε μόνο στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, οπότε προκύπτουν και στοιχεία για διαφορές στο γενετικό υπόστρωμα. Μία χαμηλότερη αρχική τιμή  $V_{max}$  στις δεξιές εγκεφαλικές αρτηρίες φανερώνει την ενδεχόμενη αποτελεσματικότητα της ερενουμάμπης (Nowaczewska M et al, 2021). Ο CPVR φαίνεται να αποτελεί έναν ευαίσθητο παράγοντα, που διαφέρει ανάμεσα σε ασθενείς με ημικρανία Μ και ασθενείς με ημικρανία και κεφαλαλγία τύπου τάσης (M+TTH) ή ασθενείς με ημικρανία και κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών (M+MOH) (Wallasch TM et al, 1992).

## **Αθροιστική κεφαλαλγία**

Συγκαταλέγεται στις αγγειακές κεφαλαλγίες, αλλά χωρίς την εξέλιξη παροδικής αγγειοσυστολής, όπως π.χ. στην ημικρανία (Gorska I et al, 1995). Η μεταβολή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας κατά τη διάρκεια των κρίσεων στην αθροιστική κεφαλαλγία αποτελεί επακόλουθο φαινόμενο του πόνου (Afra J et al, 1995).

### **4.1.2 Δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες**

#### **Κεφαλαλγία και ιγμορίτιδα**

Σε παθολογίες, όπως καρωτιδοσηραγγώδες συρίγγιο, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, θρόμβωση φλεβωδών κόλπων και χρόνιες, μη χειρουργηθείσες παθολογίες ρινός, οι οποίες συνοδεύονται από κεφαλαλγία, κατεγράφησαν ενδοκράνιες μεταβολές της αιματικής ροής τη στιγμή που προηγούμενη διαγνωστική προσέγγιση με απεικονιστικές μεθόδους αδυνατούσε να αναγνωρίσει οποιαδήποτε παθολογία. (Tseng GW et al, 2020, Gymnopoulos et al, 1996, Beridze M et al, 2009, Canhão P et al, 1998).

#### **Κεφαλαλγία και καφές**

Μετά την παρέλευση 24ώρου αποχής από την κατανάλωση καφέ, οι μισοί από τους εθελοντές που συμμετείχαν στη μελέτη, παρουσίασαν κλινικά ένα σύνδρομο στέρησης από καφέ με κεφαλαλγία, έντονη ανησυχία, ευερεθιστότητα, κόπωση, άγχος και δυσκολία στη συγκέντρωση. Υπερηχογραφικά μετρήθηκαν αυξημένες ταχύτητες αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία και στη βασική αρτηρία (Couturier EG et al, 1997).

Μετά την κατανάλωση του καφέ τόσο τα κλινικά συμπτώματα, όσο και τα υπερηχογραφικά ευρήματα παρέρχονταν εντός μιας ώρας (Couturier EG et al, 1997).

Είναι γνωστό ότι η καφεΐνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ανταγωνίζεται την αδενοσίνη στους υποδοχείς αδενοσίνης στον εγκέφαλο, αναστέλλοντας τη λειτουργία τους. Η αδενοσίνη, που παράγεται κατά τη καθημερινή δραστηριότητα, όταν προσδένεται στους υποδοχείς, προκαλεί επιβράδυνση της εγκεφαλικής δραστηριότητας και υπνηλία, διαστέλλοντας τα αιμοφόρα αγγεία.

Η καφεΐνη αναστέλλοντας αυτόν τον μηχανισμό, οδηγεί σε διέγερση της εγκεφαλικής λειτουργίας, συστέλλοντας τα αιμοφόρα αγγεία.

Έτσι, ο εγκέφαλος θεωρώντας ότι βρίσκεται σε μια κατάσταση αυξημένης εγρήγορσης, επάγει τα επινεφρίδια να παράγουν αδρεναλίνη. Με τον τρόπο αυτό, εξηγείται η αύξηση της ροής του αίματος προς τους μύες, η επιβράδυνση της ροής προς το στομάχι, καθώς και η αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης, που δίνει την αίσθηση της ευχαρίστησης. Η καφεΐνη καταπραΰνει την αγγειακή κεφαλαλγία, καθώς προκαλεί τη συστολή των αιμοφόρων αγγείων.

Στις παραπάνω μελέτες, που μερικώς δεν συμφωνούν με τον παραπάνω μηχανισμό της καφεΐνης, η αύξηση της αιματικής ροής εξηγείται πιθανότατα με το μηχανισμό του φυσιολογικού ή/και ψυχολογικού εθισμού και της εξάρτησης. Σύμφωνα με τον εν λόγω μηχανισμό, η καφεΐνη επιδρά στους βιολογικούς μηχανισμούς της ευχαρίστησης, προκαλώντας μια κατάσταση αναζήτησης της ουσίας από το άτομο, ενώ η έλλειψή της προκαλεί ένα φάσμα οργανικών αντιδράσεων, όπως η έντονη ανησυχία και η νευρικότητα, όπως περιγράφηκαν στις αντίστοιχες μελέτες.

### **Μετατραυματική κεφαλαλγία**

Ενδοκράνιες αιμοδυναμικές μεταβολές έπονται των διαταραγμένων φυσιολογικών συνθηκών σε αθλητές που έχουν υποστεί κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ). Οι αλλαγές αυτές ευθύνονται ακόμη και για την μετέπειτα έναρξη εκφυλιστικής νόσου και άνοιας (Purkayastha S et al 2019).

Στην πρωτοπαθή βλάβη του εγκεφάλου μετά από μία ΚΕΚ εμφανίζεται η μορφή της εστιακής ή της διάχυτης βλάβης, ανάλογα με τις συνθήκες του ατυχήματος που την προκάλεσαν και μπορεί να είναι μέχρι ένα σημείο αναστρέψιμη. Στην διάχυτη βλάβη του εγκεφάλου εντοπίζεται διαταραχή της μεμβράνης, όπου ανιχνεύεται μετακίνηση ιόντων, αποπόλωση, διαταραχή της νευρικής μετάδοσης και νευρική δυσλειτουργία.

Ωστόσο, οι ασθενείς εκδηλώνουν και μία σειρά δευτεροπαθών διαταραχών που μπορούν δυνητικά να οδηγήσουν σε δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη, η οποία είναι κυρίως ισχαιμικής αιτιολογίας. Οι κύριοι διαμεσολαβητές της δευτεροπαθούς εγκεφαλικής βλάβης είναι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται με μία πληθώρα μηχανισμών, τα διεγερτικά αμινοξέα (γλουταμινικό και ασπαρτικό) και οι

αλλαγές της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του ασβεστίου. Μελλοντικά, η εκτενής έρευνα των αλλοιώσεων σε κυτταρικό επίπεδο και η κατανόηση των μηχανισμών που προκαλούν, μπορεί να επιτρέψει τη δημιουργία ουσιών που θα αποτρέπουν τη βλάβη των νευρικών κυττάρων μετά από ΚΕΚ. Τέτοιες ουσίες μπορεί να είναι: 1) αναστολείς της απελευθέρωσης του γλουταμινικού, 2) ανταγωνιστές των υποδοχέων AMPA και NMDA, 3) αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, 4) αναστολείς της παραγωγής υπεροξειδίου, 5) αδρανοποιητές των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, 6) χημικές ουσίες που δεσμεύουν το σίδηρο και 7) ουσίες που σταθεροποιούν την κυτταρική μεμβράνη. Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, η θεραπεία των ασθενών αυτών πρέπει να στοχεύει τόσο στον περιορισμό της πρωτοπαθούς βλάβης όσο και στην πρόληψη και αντιμετώπιση όλων των δυσμενών εκείνων καταστάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε δευτεροπαθή βλάβη. Στόχος λοιπόν είναι η διατήρηση του ασθενούς σε μια κατά το δυνατόν ιδανική κατάσταση αιμάτωσης του εγκεφάλου που αποσκοπεί στη δημιουργία ευνοϊκού περιβάλλοντος για την αναγέννηση των νευρικών κυττάρων, όπου αυτή είναι δυνατή [Παθοφυσιολογία της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης (Κ.Ε.Κ.) Ε. ΖΙΩΓΑΣ, Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής]. Η γνώση του παθοφυσιολογικού υποστρώματος της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης και η παρακολούθησή της αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα για τη βέλτιστη κλινική διαχείριση ασθενών με εγκατεστημένη μακροσκοπική ή σε μοριακό επίπεδο εγκεφαλική βλάβη (Cartwright MS et al 2015, Vavilala MS et al, 2017, Ibalawi T et al 2017).

### **Κεφαλαλγία μετά από άσκηση**

Η παθοφυσιολογία της πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας από άσκηση θεωρούνταν άγνωστη. Γνωρίζοντας όμως, ότι η φυσική άσκηση είναι συνυφασμένη με Valsalva-like δοκιμασίες και ότι η δοκιμασία Valsalva (VM) οδηγεί, τόσο σε αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης, όσο και σε μείωση της εγκεφαλικής φλεβικής απορροής, μελετήθηκε με διακρανιακό υπέρηχο η βαλβιδική ανεπάρκεια της έσω σφαγίτιδας (IJVVI) σε ασθενείς με κεφαλαλγία άσκησης. Το 70% των πασχόντων από κεφαλαλγία άσκησης και το 20% των φυσιολογικών εμφάνιζε ενδεικτικό στατιστικής σημαντικής διαφοράς ( $P = 0.0004$ ). Η IJVVI παρατηρούνταν πάντοτε στην επικρατούσα πλευρά της φλεβικής απορροής. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ενδοκράνια φλεβική συμφόρηση, λόγω ανεπάρκειας της βαλβίδας της έσω

σφαγίτιδας με παλίνδρομη φλεβική κίνηση, παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κεφαλαλγίας από άσκηση με τον δείκτη IJVVI να αποτελεί παράγοντα κινδύνου (Doerpp F et al, 2008).

### **Κεφαλαλγία και ορμόνες**

Αποδείχτηκε η σύνδεση της αγγειακής εγκεφαλικής λειτουργίας με την ορμονική ημικρανία και στη συνέχεια το μέγεθος της βλάβης που παρατηρείται στην εγκεφαλική αγγειακή λειτουργία, η οποία οδηγεί και σε μεγαλύτερη βαρύτητα της ημικρανίας και ενδεχομένως σε μεγαλύτερο κίνδυνο ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) (Jemima S A Dzator et al, 2021). Πρόκειται για την πρώτη μελέτη που ανέδειξε την ελλιπή αγγειακή εγκεφαλική λειτουργία σε πάσχοντες με ημικρανία λόγω ορμονικών μεταβολών και παρουσιάστηκε ως χαμηλή μέση ταχύτητα αιματικής ροής κατά την ηρεμία και ως χαμηλή νευροαγγειακή σύζευξη στην αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία (Jemima S A Dzator et al, 2021).

### **Κεφαλαλγία σε καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση (KEY)**

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της KEY θεωρείται άγνωστος. Η παρούσα εργασία διαφωτίζει και ενισχύει 2 από τις 3 θεωρίες που Monro-Kellie, εκ των οποίων η πρώτη δηλώνει ότι η ενδοκρανιακή πίεση καθορίζεται από την ποσότητα του εγκεφαλικού ιστού, του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και του αίματος εντός της οστικής κρανιακής κοιλότητας. Άρα, η υπερβολική παραγωγή ENY, ο αυξημένος όγκος αίματος ή εγκεφαλικού ιστού και η απόφραξη των φλεβών, που αποστραγγίζουν το αίμα από τον εγκέφαλο μπορούν δυνητικά να οδηγήσουν σε αυξημένη ενδοκράνια πίεση.

Η θεωρία της αυξημένης παραγωγής ENY προτάθηκε σε πρώιμες περιγραφές της νόσου. Ωστόσο δεν υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που να την υποστηρίζουν.

Η δεύτερη θεωρία υποστηρίζει ότι η αυξημένη ροή του αίματος στον εγκέφαλο οδηγεί σε αυξημένη πίεση. Για την εν λόγω θεωρία, υπήρχαν λίγα ερευνητικά στοιχεία, τα οποία στηρίζονταν σε μελέτες μαγνητικής αγγειογραφίας αντίθεσης φάσης, όπου ποσοτικοποιήθηκε η εγκεφαλική ροή αίματος in vivo, και βρέθηκε ασυνήθιστα αυξημένη σε άτομα με KEY (Binder DK, 2004).

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση αναδείχθηκαν τα σημαντικά αποτελέσματα των σχετικών μελετών, όπου τα ευρήματα από τις παρακεντήσεις, τη διαγνωστική και την θεραπευτική προσέγγιση συσχετίζονταν με τα ευρήματα από τις μετρήσεις των ταχυτήτων αιματικής ροής και του δείκτη σφυγμικότητας τις χρονικές στιγμές πριν και μετά την παρακέντηση. Εν τέλει, αποτελούν ευρήματα που αποδεικνύουν τη χρησιμότητα της μεθόδου στη διαχείριση και παρακολούθηση ασθενών με ενδοκράνια υπέρταση.

Η τρίτη θεωρία προτείνει ότι η περιορισμένη φλεβική αποστράγγιση από τον εγκέφαλο μπορεί να επηρεαστεί με αποτέλεσμα τη συμφόρηση (Farb R, 2003). Πολλοί ασθενείς με KEY έχουν στένωση των εγκάρσιων κόλπων. Δεν είναι σαφές εάν αυτή η στένωση αφορά την παθογένεση της νόσου ή ένα δευτερεύον φαινόμενο (Ahmed, RM, 2011). Έχει προταθεί ότι μπορεί να υπάρχει ένας θετικός βρόχος βιοανάδρασης, όπου η αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (ICP) προκαλεί στένωση φλεβών στους εγκάρσιους κόλπους, με αποτέλεσμα φλεβική υπέρταση (αυξημένη φλεβική πίεση), μειωμένη απορρόφηση ENY, μέσω κοκκοποίησης αραχνοειδούς και περαιτέρω αύξηση της ICP.

### **Κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών**

Έχει αποδειχθεί ότι ένα τμήμα του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της ΚΚΑ περιλαμβάνει τη διαταραχή της περιφερικής ευερεθιστότητας, την κεντρική ευαισθησία σε συνδυασμό με το τρίδυμο-βλαβαιοθητικό σύστημα και μεταβολές στις σεροτονεργικές και ντοπαμινεργικές εκφράσεις και ουδούς συμπεριλαμβανομένου του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος. Μετά την εξέταση της αιμοδυναμικής μεταβολής που συντελείται μετά την απόσυρση φαρμάκων που περιέχουν εργοταμίνη, επιβεβαιώνεται η συμμετοχή του αγγειακού παράγοντα στο πλαίσιο εκδήλωσης κεφαλαλγίας και της ιδιότητας της εργοταμίνης ως δραστικού αγγειοσυστολέα (Haase CG et al 1998, Savrun FK et al, 2008).

### **4.2 Αξία του διακρανιακού Doppler στις πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες**

Δεν υπήρχε καμία συστηματική ανασκόπηση και ανάλυση που να εξειδικεύεται στην ρόλο της χρήσης του διακρανιακού Doppler στις πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς

κεφαλαλγίες. Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μια μετα-ανάλυση, στις περιπτώσεις που αυτό ήταν εφικτό, με σκοπό να αξιολογηθεί ο ρόλος του διακρανιακού Doppler στην διερεύνηση, διαγνωστική και θεραπεία σε ασθενείς με πρωτοπαθή και δευτεροπαθή κεφαλαλγία.

Οι μεταβολές που παρατηρούνται στην αιμοδυναμική και εγκεφαλική αγγειοκινητική αντίδραση σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών που πάσχουν από κεφαλαλγία, όπως π.χ. ημικρανία χωρίς αύρα ή με οπτική αύρα, μετά από ΚΕΚ, άσκηση, ορμονικές μεταβολές και καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση, καθιστά το διακρανιακό Doppler ως πιθανή και χρήσιμη εφαρμογή στην εξέτασή τους. Ωστόσο δεν συστήνεται ευρεία εφαρμογή της μεθόδου στη διαγνωστική των ασθενών γενικότερα και απροσδιόριστα με κεφαλαλγία (Sedighi B et al).

Με βάση τα παραπάνω, το TCD δίνει τη δυνατότητα της έμμεσης εκτίμησης της εγκεφαλικής λειτουργίας με μετρήσεις της ταχύτητας της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Στενώσεις και αποφράξεις αγγείων του εγκεφάλου ή αγγειόσπασμος μπορούν να ανιχνευτούν με αυτήν την μη επεμβατική μέθοδο. Με το TCD καταγράφονται οι μεταβολές στην ταχύτητα της εγκεφαλικής αιματικής ροής ως απάντηση στην υπερκαπνία ή υποκαπνία, την εξάσκηση, τη θερμοκρασία, σε ορθοστατικό στρες, σε οπτική και πνευματική άσκηση. Η αγγειακή αντιδραστικότητα και αυτορρυθμιση αξιολογούνται με το TCD, γεγονός που θεωρείται ίσως αυταπόδεικτο στις αγγειοκινητικές μορφές κεφαλαλγίας. Με την παρούσα συστηματική ανασκόπηση, επιβεβαιώθηκε η αγγειοκινητική πτυχή των διαφορετικών πολύπλοκων παθοφυσιολογικών μηχανισμών στις δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες. Με βάση την σύγκριση των αιμοδυναμικών παραμέτρων επιτεύχθηκε ο εμπλουτισμός και η καλύτερη κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού τους.

Το TCD μπορεί να ανιχνεύσει τους μηχανισμούς που οδηγούν σε κεφαλαλγία, ενώ με τη χρήση του μπορεί να μετρηθεί η ανταπόκριση σε φαρμακευτική θεραπεία και να χρησιμοποιηθούν τα αποτελέσματα των μετρήσεων ως προγνωστικός παράγοντας (Nowaczewska M et al, 2021).

Άλλο ένα εντυπωσιακό αποτέλεσμα καταγράφεται στην περίπτωση της ενδοκράνιας υπέρτασης, όπου διαπιστώθηκε ισάξια αξιολόγηση των μεθόδων ΟΝΠ και TCD. Άρα

το TCD, όχι μόνο προγνωστικά αναδεικνύει την ένδειξη αναγκαιότητας για διενέργεια ΟΝΠ, αλλά μετά από τη διενέργεια παροχτευτικών παρακεντήσεων, παρέχει πληροφορίες για την αναγκαιότητα ή μη επαναληπτικής ΟΝΠ.

### **4.3 Αδυναμίες και ελλείψεις της ερευνητικής προσπάθειας**

#### **Η σημαντική ετερογένεια των εργασιών**

Στο πλαίσιο της συλλογής των δεδομένων από τις δημοσιεύσεις για τη Μετα-Ανάλυση διαπιστώθηκε ότι οι μελέτες δεν απαντούν στο ίδιο ερώτημα και δεν μετρούν τους ίδιους δείκτες ή τα ίδια αποτελέσματα. Στις μελέτες που επελέγησαν παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια στο τι μετράται και πώς παρουσιάζεται, ενώ κάποιες μελέτες είναι συστηματικές ανασκοπήσεις, (οπότε δεν μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν), δεν περιέχουν τα ακατέργαστα δεδομένα ή αποτελέσματα που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Από τα 42 άρθρα που εντοπίστηκαν, μόνο το 31% (13) περιείχε πληροφορία που θα μπορούσε να αξιοποιηθεί στα πλαίσια μιας μετα-ανάλυσης, καθώς επικεντρώνονταν σε κοινούς δείκτες μέτρησης της αντιδραστικότητας των εγκεφαλικών αγγείων (που είχαν προσδιορισθεί στις ίδιες αρτηρίες), όπως η μέση ταχύτητα αίματος (mean velocity, cm/s), ο δείκτης συγκράτησης της αναπνοής (breath holding index, BHI) ή ο δείκτης σφυγμικότητας (pulsatility index, PI), περιλάμβαναν μετρήσεις σε ασθενείς με κεφαλαλγία και υγιή άτομα, ενώ το δείγμα που εξετάζαν ήταν ετερογενές, κι όχι αντιπροσωπευτικό ειδικής υποκατηγορίας του πληθυσμού.

### **4.4 Προτάσεις για μελλοντικές ερευνητικές κατευθύνσεις**

Μελλοντικοί στόχοι αποτελούν η κατηγοριοποίηση των μελετών με βάση το τελικό αποτέλεσμα και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της υποομάδας που εξετάζεται, ώστε να αποφευχθεί η σημαντική ετερογένεια και να μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αποτελέσματα σε κάθε υποομάδα ξεχωριστά.

Σκόπιμη κρίνεται η εξέταση πάντα των ίδιων αιμοδυναμικών παραμέτρων, ώστε να επιτυγχάνεται η καλύτερη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων μελετών.

Στις μελέτες κοόρτης, ο αριθμός των ατόμων που έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό, π.χ. τη διάγνωση κεφαλαλγίας τάσης, θα μπορούσε να είναι μεγαλύτερος.



Η μεταβολή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας κατά τη διάρκεια των κρίσεων στην αθροιστική κεφαλαλγία αποτελεί επακόλουθο φαινόμενο του πόνου (Afra J et al,1995). Κατά πόσο, λόγω της επαναλαμβανόμενης πρόκλησης, στην αθροιστική κεφαλαλγία εντυπώνεται μία προοδευτικά αυξανόμενη βλάβη, η οποία ενδεχομένως να είναι μη αναστρέψιμη μετά από ένα προκαθορισμένο βιολογικό και χημικό όριο, θα μπορούσε να αποτελεί μελλοντικό αντικείμενο διερεύνησης σε ιστοχημικό επίπεδο.

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

Σε κάθε υποτύπο πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας, διαπιστώθηκαν στατιστικώς έγκυρα αποτελέσματα αναφορικά με τις μετρήσεις των αιμοδυναμικών παραμέτρων με τη χρήση του διακρανιακού Doppler (πίνακες 1-10, Παράρτημα Ι).

Σχετικά με τα διάφορα είδη κεφαλαλγίας προκύπτουν τα εξής:

### **Κεφαλαλγία τύπου τάσης**

Η παλαιότερη ερμηνεία ήταν ότι η κεφαλαλγία τάσης προκαλείται από σύσπαση (τάση, tension) των μυών του προσώπου, του τραχήλου και του τριχωτού της κεφαλής. Οι νεότερες μελέτες δεν απέδειξαν αυτό το μηχανισμό, δηλαδή δεν βρέθηκε αυξημένη μυϊκή τάση στους πάσχοντες από αυτό το είδος πονοκεφάλου, εξ ου και η σύγχρονη ονομασία κεφαλαλγία τύπου τάσης (tension type headache). Αυτό που έχει βρεθεί είναι η αλλαγή στη συγκέντρωση στο αίμα ουσιών, που σχετίζονται με τη λειτουργία των νευρικών κυττάρων, όπως η σεροτονίνη και οι ενδορφίνες.

Σημαντικά αυξημένες μετρήθηκαν οι ταχύτητες αιματικής ροής στη βασική αρτηρία ασθενών με κεφαλαλγία τάσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p>0.001$ ). Επίσης, διαπιστώνεται ότι βασικό ρόλο για τις αιμοδυναμικές μεταβολές σε ασθενείς με χρόνια κεφαλαλγία τάσης αποτελεί ο περιορισμός της αγωγιμότητας και η διαστολή των αγγείων με μείωση των αντιστάσεων (Karacay Ozkalayci S et al, 2018).

Από την μελέτη του Wallasch TM et al, 1992, διαπιστώνεται επίσης ότι στον πολυπαραγοντικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό της κεφαλαλγίας τάσης εμπλέκεται η αγγειακή δυσλειτουργία. Σχεδόν 20 χρόνια αργότερα σε μελέτη του ίδιου συγγραφέα (Wallasch TM, 2011), εξετάζεται η δυναμική απάντηση της εγκεφαλικής αγγειακής αυτορρύθμισης στην δοκιμασία Valsalva μετρημένη ως CVR (Cerebral vascular resistance). Η αντίδραση της εγκεφαλικής αγγειακής αυτορρύθμισης βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με ημικρανία (M=Migraine) και ασθενείς με ημικρανία και επιπλέον κεφαλαλγία τύπου τάσης (M+TTH=Migraine and tension type headache) συγκριτικά με τους υγιείς στην ομάδα ελέγχου.

Σε αντίθεση, ο CPVR (που είναι ο λόγος της μέτρησης της εγκεφαλικής αγγειακής προς την περιφερική αυτόνομη μέτρηση) ήταν αυξημένος σε ασθενείς με ημικρανία (M) συγκριτικά με τους ασθενείς των άλλων ομάδων (M+TTH-Tension Type Headache ή M+MOH-Medication Overuse Headache) και με την ομάδα ελέγχου. Η απάντηση της εγκεφαλικής αγγειακής αυτορρύθμισης κατά τη διάρκεια δοκιμασίας Valsalva (VM=Valsalva Maneuver) ήταν αυξημένη σε ασθενείς με ημικρανία (M=Migraine) συγκριτικά με τους υγιείς. Η εγκεφαλική αντιδραστικότητα φαίνεται να ελέγχεται με διαφορετικό τρόπο από το αυτόνομο νευρικό σύστημα στους ασθενείς με ημικρανία. Ο CPVR φαίνεται να είναι ένας ευαίσθητος παράγοντας που διαφοροποιεί τους ασθενείς με ημικρανία από αυτούς με ημικρανία και κεφαλαλγία τύπου τάσης (M+TTH) ή ημικρανία και κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών (MOH= Medication overuse headache).

Σε μια προσπάθεια ανίχνευσης και προσδιορισμού των αιμοδυναμικών μεταβολών που συμβαίνουν στην ημικρανία χωρίς αύρα και την κεφαλαλγία τύπου τάσης, χρησιμοποιήθηκε οπτικό ερέθισμα (Rosengarten B et al, 2003). Πράγματι, διαπιστώθηκε μεταβολή στην αιματική ροή στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία μόνο στους ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα. Σε αυτήν την ανάλυση, εξετάστηκαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια ημικρανικής κρίσης και σε περιόδους χωρίς κεφαλαλγία. Μία από τις βασικές παραμέτρους, η εξασθένιση του σήματος, ενδεικτική του αυξημένου τόνου του αγγείου, μετρήθηκε σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με ημικρανία και όχι στους ασθενείς με κεφαλαλγία τύπου τάσης κατά τη διάρκεια ημικρανικής κρίσης ( $P<.005$ ). Επίσης, αυξημένη μετρήθηκε η απόλυτη ταχύτητα αιματικής ροής, μόνο στους ασθενείς με ημικρανία κατά τη διάρκεια ημικρανικής

κρίσης ( $P < .01$ ). Σε αντίθεση, η ενίσχυση του σήματος έδειχνε μία τάση προς αύξηση ( $P = .07$ ) και η μέγιστη ταχύτητα αιματικής ροής δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένη κατά την διάρκεια της κρίσης κεφαλαλγίας.

Με βάση τα παραπάνω διαπιστώνεται η ύπαρξη διαφορών στους αγγειοκινητικούς μηχανισμούς στις περιπτώσεις των «αγγειακών» τύπων κεφαλαλγίας. Άλλωστε είναι γνωστή π.χ. η αγγειοδιαστολή των αρτηριολών κατά την ημικρανία, η οποία δεν παρατηρείται στην κεφαλαλγία τάσης (Arjona A et al, 2007).

## **Ημικρανία**

Στην ημικρανία, που αποτελεί ένα νευρολογικό σύνδρομο με σύνθετη νευροβιολογική βάση, ένας γενετικά προδιατεθειμένος εγκέφαλος αντιδρά με μια σειρά από βιολογικές διεργασίες, όπως είναι η ενεργοποίηση του τριδυμο-αγγειακού συστήματος με τη συμμετοχή διαφόρων νευροδιαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη και το γλουταμινικό, όταν μεταβάλλεται το εσωτερικό περιβάλλον ή υπάρχουν εκλυτικοί παράγοντες από το εξωτερικό περιβάλλον. Οι μεταβολές στη λειτουργία του τριδυμο-αγγειακού συστήματος, οδηγούν στην απελευθέρωση αγγειοδραστικών πεπτιδίων (όπως το CGRP=Calcitonin Gene-Related Peptide) και την εμφάνιση άσηπτης φλεγμονής και πόνου, αλλά και των υπόλοιπων ημικρανικών συμπτωμάτων, όπως ναυτία, φωτοφοβία, ηχοφοβία, αύρα.

Η διαφορετική ανταπόκριση των ασθενών με ημικρανία σε νεότερες θεραπείες, όπως η χορήγηση ερενουμάμπης, ενός ανθρώπινου μονοκλωνικού αντισώματος, το οποίο δεσμεύεται στον υποδοχέα που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP=Calcitonin Gene-Related Peptide), ενισχύει την θεωρία ύπαρξης διαφορετικότητας στο γενετικό υπόστρωμα των ασθενών.

Οι ασθενείς εμφανίζουν διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία και αυτό αντικατοπτρίζεται στις διαφορετικές αιμοδυναμικές απαντήσεις που μετρώνται με το διακρανιακό Doppler. Αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ των αρχικών τιμών στις δεξιές εγκεφαλικές αρτηρίες και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ερενουμάμπη σε ένα σύνολο ασθενών που εξετάστηκε (Nowaczewska M et al, 2021). Η εξέταση με διακρανιακό Doppler αυτής της υποομάδας ασθενών, που

πάσχουν από ημικρανία και θα υποβληθούν στη συγκεκριμένη θεραπεία, φαίνεται να είναι χρήσιμη πριν από την έναρξη της θεραπείας και στην παρακολούθησή της.

Στην ημικρανία, κατέχει σημαντικό ρόλο, εκτός από το γενετικό υπόστρωμα, οι δυνατότητες δυναμικής αντίδρασης του αγγειακού τοιχώματος. Τα αγγεία του εγκεφάλου διαστέλλονται και συστέλλονται. Ευρήματα που σχετίζονται με τις αιμοδυναμικές μεταβολές σε ασθενείς που πάσχουν από ημικρανία με αύρα, αποτελούν ο αυξημένος δείκτης σφυγμικότητας του αγγείου, η μη φυσιολογική αγγειοκινητική αντίδραση και η μειωμένη ταχύτητα αιματικής ροής σε διάφορους κλάδους και τμήματα του κύκλου του Willis (Petrusic I et al, 2020). Βέβαια σε καμιά περίπτωση δεν κρίνονται ως έγκυρα αποτελέσματα για τη διάγνωση της ημικρανίας στο μεσοδιάστημα της ημικρανίας, αποκλίνοντες του φυσιολογικού μετρήσεις της ταχύτητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία και παθολογικά ευρήματα στο τεστ ακεταζολαμίδης (Valikonics A et al, 1996).

Η συστολή των αγγείων αντίστασης στην ημικρανία με αύρα δε διαπιστώνεται στην εργασία του Sedighi B et al στην οποία, ασθενείς με ημικρανία εμφανίζουν πριν και μετά την πρόκληση με διαλείποντα φωτεινά ερεθίσματα, υψηλότερη μέγιστη συστολική ταχύτητα, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $P < .01$ ). Η διαγνωστική ακρίβεια των μεταβολών της μέγιστης συστολικής ταχύτητας στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία για τους ασθενείς με ημικρανία κυμαίνεται στο 72,3%. Οι αλλαγές στην ταχύτητα, κατά την διάρκεια της πρόκλησης, δεν ήταν στατιστικώς έγκυρες μεταξύ των δύο ομάδων (ασθενείς με ημικρανία και ομάδα ελέγχου). Η διαπίστωση της αυξημένης μέγιστης συστολικής ταχύτητας, που φαίνεται να μη συμβαδίζει με τα αποτελέσματα των υπόλοιπων εργασιών, μπορεί να οφείλεται στην έλλειψη διαφοροποίησης των ασθενών που πάσχουν από ημικρανία με ή χωρίς αύρα.

Για τη διαστολή των αρτηριολών στην ημικρανία χωρίς αύρα {Arjona A et al (2007)} θεωρείται σημαντικός, αλλά σίγουρα όχι μοναδικός παράγοντας, το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο του υποδοχέα της καλσιτονίνης (CGRP=Calcitonin Gene-Related Peptide), το οποίο διαστέλλει τις εγκεφαλικές αρτηρίες (Lassen L H et al 2008). Η εμπλοκή του εν λόγω παράγοντα διαπιστώνεται στη διαφοροποίηση των δύο ειδών ημικρανίας, όπως επίσης και στη διαταραχή της αγγειοκινητικής αντιδραστικότητας, που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ημικρανίας χωρίς αύρα (Silvestrini M et al, 1995). Επομένως, οι αλλαγές που παρατηρούνται στην

αιμοδυναμική και εγκεφαλική αγγειοκινητική αντίδραση στις συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών με ημικρανία χωρίς αύρα ή με οπτική αύρα καθιστά το διακρανιακό Doppler ως χρήσιμη εφαρμογή στην εξέτασή τους. Οι διαφορές που αναγνωρίζονται στην εμφάνιση διαταραχής στην αγγειοκινητική αντιδραστικότητα σε πάσχοντες από ημικρανία χωρίς αύρα κατά τη διάρκεια κρίσης, η συστολή των αγγείων αντίστασης στην ημικρανία με αύρα και η διαστολή των αγγείων στην ημικρανία χωρίς αύρα, θα μπορούσαν να αποδοθούν στη διαφορετική χρονική στιγμή διενέργειας μετρήσεων με διακρανιακό υπέρηχο και λήψης αποτελεσμάτων στους δύο αυτούς τύπους ημικρανίας, γνωρίζοντας ότι η ημικρανία με αύρα αναγνωρίζεται πιο έγκαιρα, αφού αυτός ο τύπος ημικρανίας εμφανίζει πρόδρομα συμπτώματα.

Και επειδή η αγγειοσυστολή και αγγειοδιαστολή δεν αποτελούν τον μοναδικό μηχανισμό για την περιγραφή της παθοφυσιολογίας στην περίπτωση της ημικρανίας, κρίνεται απαραίτητος ο συνδυασμός των μετρήσεων που διενεργούνται με διακρανιακό Doppler με τα αποτελέσματα άλλων απεικονιστικών και εργαστηριακών μεθόδων, οι οποίες θα εξετάζουν τις αγγειακές μεταβολές στην περίπτωση της ημικρανίας και κατά επέκταση για όλα τα είδη πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας (Thie A et al στην μελέτη του 1990, Schytz H W, 2019). Έτσι θα μειωθούν τυχόν σφάλματα που προκύπτουν από την εμπλοκή των οδών του πόνου, διότι αυτό που ποικίλλει σημαντικά σε ασθενείς με κεφαλαλγία είναι η ένταση του πόνου (Zanette E M et al, 1992), ακόμη κι από έναν μικρό αριθμό εξεταζομένων σε μια μελέτη. Για το λόγο αυτό, κρίνεται απαραίτητο να διασταυρώνονται τα αποτελέσματά της, με μελέτες μεγαλύτερης κοόρτης (Nowaczewska M et al, 2021).

### **Αθροιστική κεφαλαλγία**

Στην περίπτωση της αθροιστικής κεφαλαλγίας, που είναι μία από τις πιο σημαντικές μορφές κεφαλαλγίας στον ενήλικο πληθυσμό, με χαρακτηριστικά συνοδά συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, η μελέτη των αιμοδυναμικών φαινομένων, μέσω της τεχνικής του διακρανιακού υπερήχου, οδήγησε στη διαπίστωση ότι υπάρχει μεγάλη απόκλιση στα αποτελέσματα των μετρήσεων (Micieli G et al). Επιβεβαιώνεται η ειδικότητα της μεθόδου στην περίπτωση της ημικρανίας, οπότε δύναται να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθησή της. Ωστόσο, αυτό δεν ισχύει για την περίπτωση της αθροιστικής κεφαλαλγίας (Gorska I et al, 1995). Διαπιστώνεται ότι η μεταβολή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας κατά τη διάρκεια των

κρίσεων στην αθροιστική κεφαλαλγία αποτελεί επακόλουθο φαινόμενο του πόνου (Afra J et al,1995). Στην νευροφυσιολογία του πόνου με τις διαδικασίες της μετατροπής, της μεταβίβασης, της τροποποίησης και της αντίληψης εμπλέκεται σημαντικά το υποκειμενικό στοιχείο και η ιδιοσυγκρασία του οργανισμού, στα οποία ενδεχομένως οφείλεται η μεγάλη απόκλιση στις μετρήσεις των αιμοδυναμικών παραμέτρων μέσω διακρανιακού υπερήχου.

## **Δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες**

### **Κεφαλαλγία και ιγμορίτιδα**

Σε παθολογικές διαταραχές, όπως καρωτιδοσηραγγώδες συρίγγιο, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, θρόμβωση φλεβωδών κόλπων και χρόνιες, μη χειρουργηθείσες παθήσεις ρινός, οι οποίες συνοδεύονται από κεφαλαλγία, καταγράφησαν ενδοκράνιες μεταβολές της αιματικής ροής, δεδομένου ότι προηγούμενη διαγνωστική προσέγγιση με απεικονιστικές μεθόδους αδυνατούσε να αναγνωρίσει παθολογία. Διαπιστώνεται ότι η εξέταση του αγγειακού συστήματος και η θεώρηση των παραμέτρων που επηρεάζουν την αιματική ροή, επιτυγχάνεται σε υψηλό επίπεδο με τη χρήση του διακρανιακού υπερήχου (Tseng GW et al, 2020, Gymnopoulos et al,1996, Beridze M et al, 2009, Canhão P et al, 1998).

### **Κεφαλαλγία και κατανάλωση καφέ**

Η επίδραση της κατανάλωσης του καφέ και της συνειδητής αποχής από αυτήν τη συνήθεια στην πρόκληση κεφαλαλγίας, συχνά ημικρανικού τύπου, είναι γνωστή. Περιγράφεται με την έκφραση “holiday” ή “weekend”-headache, εννοώντας την πρόκληση κεφαλαλγίας μετά από σχετική αποχή από την συνήθεια του καφέ, συχνά τα Σαββατοκύριακα, όπου ενδεχομένως η ανάγκη κατανάλωσής του να μην είναι μεγάλη ή σε φάση ξεκούρασης μετά από έντονο στρες. Αποδίδεται στην αιφνίδια αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων και αποδεικνύεται με αλληλοσχετιζόμενες μεταβολές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους κατά τη χρήση διακρανιακού Doppler (Couturier EG et al, 1997, Jones HE et al, 2000).

### **Μετατραυματική κεφαλαλγία**

Το 40-70% των ασθενών παρουσιάζουν, μετά από κάκωση κεφαλής, χρόνια εμμένουσα κεφαλαλγία και οι οικονομικές επιπτώσεις είναι τεράστιες, εάν υπολογίσει κανείς το κόστος της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης. Το όφελος από την άμεση διάγνωση και τη καλύτερη διαχείριση αυτών των ασθενών είναι σημαντικό. Ο διακρανιακός υπέρηχος είναι μία κλινικά έγκυρη μέθοδος προσδιορισμού ενδοεγκεφαλικών διαταραχών με εκτίμηση της ενδοκράνιας πίεσης και της εγκεφαλικής αντιδραστικότητας που συνεισφέρει στη διάγνωση και στη διαχείριση ασθενών με ΚΕΚ (Cartwright MS et al 2015). Η κεφαλαλγία αποτελεί το σύμπτωμα που αντιπροσωπεύει την υποκείμενη νευροαγγειακή διαταραχή σε ΚΕΚ (Vavilala MS et al, 2017). Κεφαλαλγία, παθολογική ταχύτητα αιματικής ροής στα εγκεφαλικά αγγεία και εξασθενημένη εγκεφαλική αυτορρύθμιση διαπιστώνονται σε ασθενείς με ΚΕΚ παρά την ύπαρξη της φυσιολογικής κλίμακας κ.ωματος Γλασκόβης (Glasgow Coma Scale, GCS) {Vavilala MS et al, 2017}.

Ο συνεχής προσδιορισμός της εγκεφαλικής αντιδραστικότητας και αυτορρύθμισης είναι εφικτός μέσω της τεχνολογίας του διακρανιακού Doppler, η εφαρμογή του οποίου θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική για την παρακολούθηση των οξέων μεταβολών της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης. Ο αρτηριακός τόνος, όπως καθορίζεται από την συστηματική αρτηριακή πίεση, τροποποιεί την επίδραση της  $\text{PaCO}_2$  στη CBF (Cerebral Blood Flow). Σε φυσιολογικές τιμές συστηματικής πίεσης, η απάντηση της CBF για τιμές  $\text{PaCO}_2$  από 20-80mmHg είναι σχεδόν γραμμική, ενώ σε υπόταση η σχέση αυτή εξασθενεί και μηδενίζεται σε τιμές συστηματικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) 30 mmHg. Ο διπλασιασμός της  $\text{PaCO}_2$  από τα 40-80 mmHg σχεδόν διπλασιάζει τη CBF, ενώ ο υποδιπλασιασμός της από τα 40 στα 20 υποδιπλασιάζει τη CBF. Η μερική πίεση του  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) τροποποιεί τα όρια της αυτορρύθμισης, καθώς η υποκαπνία βελτιώνει την αυτορρύθμιση, ενώ η υπερκαπνία την επιβαρύνει. Συνεπώς, μετρήσεις που αφορούν τη μερική πίεση, την ΑΠ και την εγκεφαλική αιματική ροή προσδιορίζουν την κρίσιμη ή μη περίοδο δυσλειτουργίας της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης. Ωστόσο, απαιτείται μεγαλύτερο δείγμα εξεταζομένων, όπως και μεγαλύτερη μετατραυματική παρακολούθηση, ώστε να είναι αξιόπιστα αυτά τα ευρήματα (Purkayastha S et al 2019).

Η μεταβολή της εγκεφαλικής αγγειακής αντιδραστικότητας, η οποία σχετίζεται με την μετατραυματική κεφαλαλγία και την βαρύτητα των νοητικών εκπτώσεων, οδηγεί

στην καλύτερη εξήγηση της ύπαρξης των συμπτωμάτων μετά από ΚΕΚ, παρά την φαινομενικά σε πολλές των περιπτώσεων άρτια απεικόνιση του εγκεφάλου, μέσω μαγνητικής τομογραφίας. Και αυτό διότι, εκτός από τους μηχανισμούς, οι οποίοι ρυθμίζουν αλλαγές στην διάμετρο των αγγείων (αγγειοδιαστολή ή αγγειοσυστολή, ανάλογα με τις ανάγκες σε παροχή αίματος), το μικροπεριβάλλον του εγκεφάλου ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό και από την διαπερατότητα των εγκεφαλικών αγγείων. Αυτά, έχουν ένα μοναδικό φαινότυπο που περιορίζει αυστηρά την ελεύθερη διάχυση διαλυτών συστατικών αλλά και μικρο/μακρο-μορίων κατά μήκος του αγγειακού ενδοθηλίου (Abbott, 2006). Σημαντική η διαπίστωση της ύπαρξης μεταβολών σε κυτταρικό και αιμοδυναμικό επίπεδο, χωρίς απαραίτητα την απεικόνιση βλάβης σε αξονική και μαγνητική τομογραφία, για την παροχή εναλλακτικών οδηγιών για την θεραπεία (Ibalawi T et al 2017).

### **Κεφαλαλγία από άσκηση**

Η άθληση μπορεί να είναι το καλύτερο φάρμακο για πολλές καταστάσεις, αλλά όχι όταν καθίσταται επώδυνη λόγω εμφάνισης κεφαλαλγίας κατά τη διάρκεια της άσκησης. Εμφανίζεται σε γυναίκες, σε άνδρες, σε ηλικιωμένους ή αρχάριους αθλούμενους, που προσπαθούν να ξεπεράσουν τα όριά τους. Διατυπώθηκε ότι η ύπαρξή της οφείλεται τόσο σε υπεραϊμία, όσο και σε ισχαιμία του εγκεφάλου, ωστόσο ο παθοαιτιολογικός μηχανισμός της θεωρούνταν ασαφής.

Η ενδοκράνια φλεβική συμφόρηση λόγω ανεπάρκειας της βαλβίδας της έσω σφαγίτιδας (Incompetence of Internal Jugular Vein Valve) με παλίνδρομη φλεβική κίνηση αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου στην πρόκληση της κεφαλαλγίας από άσκηση. Αυτό αποτελεί σημαντικό στοιχείο για τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της (Doerpp F et al). Δεν αποδεικνύεται το ίδιο, δηλαδή συχνή εμφάνιση ανεπάρκειας της βαλβίδας της έσω σφαγίτιδας, π.χ. σε ασθενείς με ημικρανία (Domitrz I et al).

### **Κεφαλαλγία και ορμόνες**



Πρόσφατη μελέτη ανέδειξε δυσλειτουργία στα αγγεία του εγκεφάλου σε ασθενείς με κεφαλαλγία ημικρανικού τύπου λόγω ορμονικών μεταβολών (Jemima S A Dzator et al, 2021). Η δυσλειτουργία συνίσταται στην χαμηλή ταχύτητα εγκεφαλικής αιματικής ροής (cerebral blood flow velocity CBFV) κατά την φάση ηρεμίας και χαμηλή νευροαγγειακή σύζευξη στην αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA). Ως νευροαγγειακή σύζευξη (Neurovascular Coupling, NVC) χαρακτηρίζεται η σύζευξη ανάμεσα στις αλλαγές που συμβαίνουν στην παροχή αίματος με βάση τις αλλαγές που συμβαίνουν στην νευρωνική δραστηριότητα. Αυτή η σύνδεση επιτυγχάνεται από μια ομάδα κυττάρων τόσο αγγειακής όσο και νευρικής προέλευσης, των οποίων η δράση συντονίζεται, ώστε να εξασφαλίζεται η βέλτιστη λειτουργικότητα της αγγείωσης του εγκεφάλου και να επιτυγχάνεται η σωστή διατήρηση της εγκεφαλικής λειτουργίας (Filosa et al., 2015).

Εν συνεχεία μελετήθηκε ο κίνδυνος για αγγειακά εγκεφαλικά περιστατικά σε πάσχοντες με κεφαλαλγία ημικρανικού τύπου λόγω ορμονικών μεταβολών, που συναντάται κυρίως σε νέες γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση. Διαπιστώθηκαν σημαντικά αποτελέσματα που αποδεικνύουν την αλληλοσυσχέτιση των ορμονικών μεταβολών με τις αιμοδυναμικές μεταβολές στα εγκεφαλικά αγγεία με επακόλουθο τον αυξημένο κίνδυνο για πρόκληση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ιδιαίτερα στην περίπτωση συνδυασμού της, με το κάπνισμα και τα αντισυλληπτικά.

### **Κεφαλαλγία και κατάχρηση αναλγητικών**

Διαπιστώνεται ότι η υπερβολική χρήση των αναλγητικών οδηγεί σε λειτουργική διαταραχή των νευρικών υποδοχέων και της νευροαγγειακής σύζευξης, με αποτέλεσμα τη μείωση του αγγειακού τόνου και την επακόλουθη αγγειοδιαστολή μέσω των υποδοχέων 5HT<sub>1B/1D</sub>, κυρίως στη βασική αρτηρία και στη μέση εγκεφαλική αρτηρία. (Savrun FK et al, 2008).

Η εργοταμίνη και σε μικρότερη έκταση τα κοινά αναλγητικά που περιέχουν καφεΐνη, πιθανότατα επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό τις ταχύτητες της εγκεφαλικής αιματικής ροής και το δείκτη σφυγμικότητας. Με τον τρόπο αυτό φαίνεται ότι η υπερβολική χρήση τους οδηγεί σε πρόκληση παροδικής και αναστρέψιμης διαταραχής της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης (Haase CG et al 1998).

## Κεφαλαλγία σε καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση

Πολυάριθμες μελέτες (Xu W et al, 2016, Schmidt B et al, 2021 και Pradeep R et al, 2020), ανέδειξαν το διακρανιακό Doppler ως μια μέθοδο, μεγάλης ακρίβειας και αξιοπιστίας για την διεξαγωγή αποτελεσμάτων κατά την εκτίμηση αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Η εγκυρότητα του TCD ταυτίζεται με αυτή των μεθόδων επιλογής, όπως ο ενδοκοιλιακός ή ενδοπαρεγχυματικός καθετήρας και η μέτρηση της πίεσης ENY κατά την οσφυνωτιαία παρακέντηση (Xu W et al, 2016). Διαπιστώνεται η χρησιμότητα του διακρανιακού Doppler ως μη επεμβατική μέθοδος στη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση.

Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση και τη μετα-ανάλυση, η **Ημικρανία με αύρα** αποτελεί την κατηγορία ασθενών με κεφαλαλγία, για την οποία υπάρχουν οι περισσότερες διαθέσιμες μελέτες με δεδομένα κατάλληλα για μετα-ανάλυση.

Κατανοητό το επιστημονικό ενδιαφέρον με μεγάλο αριθμό εργασιών, αφού η **ημικρανία** είναι η πιο συχνή μορφή πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας και έχει χαρακτηριστεί ως η 2<sup>η</sup> αιτία αναπηρίας παγκοσμίως, λόγω της σημαντικής προσωπικής και κοινωνικής της επιβάρυνσης. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.), κατέταξε την ημικρανία στις κορυφαίες δέκα αιτίες μακροχρόνιας ανικανότητας για άνδρες και γυναίκες, καθώς προσβάλλει πάνω από το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού. Ωστόσο, παρά τον επιπολασμό της, παραμένει ανεπαρκώς αναγνωρισμένη και θεραπευόμενη, καθώς πάνω από το 40% των πασχόντων δεν έχουν λάβει διάγνωση. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική θετική διαφορά για την ταχύτητα αιματικής ροής **στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία** σε ασθενείς με **ημικρανία με αύρα** και με τα δύο μοντέλα (σταθερών και τυχαίων επιδράσεων), που αντιστοιχεί σε υψηλότερες μετρήσεις στους ασθενείς με ημικρανία με αύρα σε σχέση με τα υγιή άτομα.

Με την παρούσα εργασία επιβεβαιώνεται ότι το διακρανιακό Doppler είναι μία τεχνική αναίμακτη, παρακλίνεια, χωρίς επιπλοκές, η οποία μπορεί να επαναλαμβάνεται. Η τεχνική υπερτερεί στον προσδιορισμό των αιμοδυναμικών μεταβολών σε πραγματικό χρόνο (real-time), συγκριτικά με άλλες απεικονιστικές μεθόδους. Η αξιοπιστία του διακρανιακού Doppler βασίζεται στην ορθή εφαρμογή της τεχνικής από άρτια εκπαιδευμένους και έμπειρους εξεταστές-Ιατρούς.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τον επαναπροσδιορισμό της χρήσης του διακρανιακού Doppler σε άτομα με κεφαλαλγίες για τη διάγνωση, την καλύτερη παρακολούθηση και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας των ασθενών.

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Λατινικά:

ACA	Arteria cerebri anterior, πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-Methylisoxazole-4-Propionic Acid, $\alpha$ -αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ
BHI	Breath Holding Index, δείκτης συγκράτησης της αναπνοής
CBF	Cerebral Blood Flow, αιματική ροή εγκεφάλου
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide, πεπτίδιο σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης
CPVR	Cerebral Peripheral Vascular Resistance, αντίσταση περιφερικών εγκεφαλικών αγγείων
CVR	Cerebral Vascular Resistance, αντίσταση εγκεφαλικών αγγείων
GABA	Gamma-AminoButyric Acid, $\gamma$ -αμινοβουτυρικό οξύ
GCS	Glasgow Coma Scale, κλίμακα κόματος Γλασκώβης

ICP	Intracranial pressure, ενδοκρανιακή πίεση
IJVV	Incompetence of Internal Jugular Vein Valve, ανεπάρκεια της βαλβίδας της έσω σφαγίτιδας
M	Migraine, ημικρανία
MAP	Median arterial pressure, μέση αρτηριακή πίεση
MBFV	Medial blood flow velocity μέση τιμή ταχύτητας αιματικής ροής
MCA	Arteria cerebri media, μέση εγκεφαλική αρτηρία
MHz	MegaHertz
MOH	Medication Overuse Headache, κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών
MRA	Magnetic Resonance Angiography, μαγνητική αγγειογραφία
NMDA	N-Methyl-D-Aspartate receptor (glutamate receptor)
NO	Nitric Oxide, νιτρικό οξύ
PAOH	Probable analgesic-overuse headache κεφαλαλγία από πιθανή κατάχρηση κοινών αναλγητικών
PEOH	Ergotamine-overuse headache, κεφαλαλγία από πιθανή κατάχρηση εργοταμίνης
PET	Positron Emission Tomography, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων
PI	Pulsatility Index, δείκτης σφυγμικότητας
rCBF	regional cerebral blood flow, τοπική αιματική ροή εγκεφάλου
RI	Resistive Index, δείκτης αντίστασης
SPECT	Single-photon emission computed tomography, αξονική τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου
TAMV	Time-averaged mean velocity ροής, μέση ταχύτητα αιματικής ροής
TCD	Transcranial Doppler, διακρανιακό Doppler
TTH	Tension Type Headache, κεφαλαλγία τύπου τάσης
V <sub>d</sub>	Diastolic Velocity, μέγιστη διαστολική ταχύτητα αιματικής ροής
VM	Valsalva maneuver, δοκιμασία Valsalva

$V_m$	Median Velocity, μέση ταχύτητα αιματικής ροής
$V_{max}$	Maximum Velocity, μέγιστη ταχύτητα αιματικής ροής
$V_s$	Systolic Velocity, μέγιστη συστολική ταχύτητα αιματικής ροής
Ελληνικά:	
ΑΠ	Αρτηριακή πίεση
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
Η.Υ.Φ	Ηλεκτρονικό Υπολογιστικό Φύλλο
ΚΕΚ	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση
ΜΕΑ	Μέση εγκεφαλική αρτηρία
ΟΕΑ	Οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία
ΟΝΠ	Οσφυονωτιαία παρακέντηση
ΠΕΑ	Πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Arjona A, de Torres LA, Serrano-Castro PJ, Guardado-Santervas PL, Olivares J, Rubí-Callejon J. A transcranial doppler study in interictal migraine and tension-type headache. *J Clin Ultrasound*. 2007 Sep;35(7):372-5.

[2] Karacay Ozkalayci S, Nazliel B, Batur Caglayan HZ, Irkec C. Cerebral blood flow velocity in migraine and chronic tension-type headache patients. *J Pain Res.* 2018 Apr 4;11:661-666.

[3] Wallasch TM. Transcranial Doppler ultrasonic features in episodic tension-type headache. *Cephalalgia.* 1992 Oct;12(5):293-6.

[4] Rosengarten B, Sperner J, Gørgen-Pauly U, Kaps M. Cerebrovascular reactivity in adolescents with migraine and tension-type headache during headache-free interval and attack. *Headache.* 2003 May;43(5):458-63.

[5] Wallasch TM, Beckmann P, Kropp P. Cerebrovascular reactivity during the Valsalva maneuver in migraine, tension-type headache and medication overuse headache. *Funct Neurol.* 2011 Oct-Dec;26(4):223-7.

[6] Silvestrini M, Cupini LM, Troisi E, Matteis M, Bernardi G. Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura. *Stroke.* 1995 Jan;26(1):81-3.

[7] Nowaczewska M, Straburzyński M, Meder G, Kaźmierczak W. Changes in Cerebral Blood Flow after Erenumab Treatment in Good and Non-Responders-A Pilot Study of Migraine Patients. *J Clin Med.* 2021 Jun 7;10(11):2523.

[8] Lassen LH, Jacobsen VB, Haderslev PA, Sperling B, Iversen HK, Olesen J, Tfelt-Hansen P. Involvement of calcitonin gene-related peptide in migraine: regional cerebral blood flow and blood flow velocity in migraine patients. *J Headache Pain.* 2008 Jun;9(3):151-7.

- [9] Schyetz HW, Amin FM, Selb J, Boas DA. Non-invasive methods for measuring vascular changes in neurovascular headaches. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019 Apr;39(4):633-649.
- [10] Arjona A, de Torres LA, Serrano-Castro PJ, Guardado-Santervas PL, Olivares J, Rubí-Callejon J. A transcranial doppler study in interictal migraine and tension-type headache. *J Clin Ultrasound.* 2007 Sep;35(7):372-5.
- [11] Thie A, Fuhlendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part II. Ultrasonic features during attacks. *Headache.* 1990 Mar;30(4):209-15.
- [12] Sedighi B, Ali Ebrahimi H, Jabbarpour S, Shafiee K. Transcranial doppler sonography diagnostic value for the cerebral flow velocity changes in the interictal phase of classic migraine. *Caspian J Intern Med.* 2011 Winter;2(1):178-82.
- [13] Petrušić I, Podgorac A, Radojičić A, Zidverc-Trajković J. Transcranial Doppler Evaluation of the Cerebral Vasculature in Women Patients who Have Migraine with Aura. *Pain Med.* 2020 Nov 1;21(11):3012-3017.
- [14] Nowak A, Kaciński M. Transcranial Doppler evaluation in migraineurs. *Neurol Neurochir Pol.* 2009 Mar-Apr;43(2):162-72.
- [15] Zanette EM, Agnoli A, Roberti C, Chiarotti F, Cerbo R, Fieschi C. Transcranial Doppler in spontaneous attacks of migraine. *Stroke.* 1992 May;23(5):680-5.

- [16] Kassab MY, Majid A, Bakhtar O, Farooq MU, Patel K, Bednarczyk EM. Transcranial Doppler measurements in migraine and nitroglycerin headache. *J Headache Pain*. 2007 Oct;8(5):289-93.
- [17] Valikovics A, Oláh L, Fülesdi B, Káposzta Z, Ficzer A, Bereczki D, Csiba L. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine. *Headache*. 1996 May;36(5):323-8.
- [18] Afra J, Ertsey C, Jelencsik H, Dabasi G, Pánczél G. SPECT and TCD studies in cluster headache patients. *Funct Neurol*. 1995 Nov-Dec;10(6):259-64.
- [19] Górská I, Durko A, Kozubski W, Sokołowski P, Prusiński A. Badania ultrasonograficzne szybkości przepływu w dużych naczyniach mózgowych w samoistnych bólach głowy [Ultrasound studies of blood flow velocity in main cranial arteries in idiopathic headaches]. *Neurol Neurochir Pol*. 1995 Nov-Dec;29(6):909-19. Polish.
- [20] Gawel MJ, Krajewski A, Luo YM, Ichise M. The cluster diathesis. *Headache*. 1990;30(10):652-5.
- [21] Micieli G, Bosone D, Marcheselli S, Cavallini A, Rossi F, Nappi G. Cerebral hemodynamics in primary headaches: the transcranial Doppler experience. *Cephalalgia*. 1998 Feb;18 Suppl 21:17-22.
- [22] Nielsen TH, Tfelt-Hansen P, Iversen HK. Assymetry of temporal artery diameters during spontaneous attacks of cluster headache. *Headache*. 2009 Mar;49(3):383-5.



- [23] Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. Cluster headache: transcranial Doppler ultrasound and rCBF studies. *Cephalalgia*. 1990 Apr;10(2):87-94.
- [24] Shen JM, Johnsen HJ, Juul R. Cluster headache: transcranial Doppler assessment of dynamic cerebral circulatory changes during hypocapnia and attack. *Headache*. 1993 Oct;33(9):488-92.
- [25] Tseng GW, Kuo TY, Yen PS, Tsai CH, Lu MK. Sonographic Clue in Non-traumatic Carotid-cavernous Fistula: Report of a Case and Literature Review. *Acta Neurol Taiwan*. 2020 Mar 30;29(1):18-23.
- [26] Gymnopoulos C, Ramadan NM. Low pulsatility signals through the orbits. *Stroke*. 1996 Feb;27(2):300-2.
- [27] Beridze M, Gogokhia N, Buadze G, Khundadze I, Sanikidze T. Headaches and cerebral blood flow disturbances in patients with chronic nasal pathology. *Georgian Med News*. 2009 Sep;(174):32-6.
- [28] Canhão P, Batista P, Ferro JM. Venous transcranial Doppler in acute dural sinus thrombosis. *J Neurol*. 1998 May;245(5):276-9.
- [29] Jones HE, Hering RI, Cadet JL, Griffiths RR. Caffeine withdrawal increases cerebral blood flow velocity and alters quantitative electroencephalography (EEG) activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000 Jan;147(4):371-7.
- [30] Couturier EG, Laman DM, van Duijn MA, van Duijn H. Influence of caffeine and caffeine withdrawal on headache and cerebral blood flow velocities. *Cephalalgia*. 1997;17(3):188-90.

- [31] Ibalawi T, Hamner JW, Lapointe M, Meehan WP Rd, Tan CO. The Relationship between Cerebral Vasoreactivity and Post-Concussive Symptom Severity. *J Neurotrauma*. 2017 Oct 1;34(1):2700-2705.
- [32] Purkayastha S, Sorond FA, Lyng S, Frantz J, Murphy MN, Hynan LS, Sabo T, Bell KR. Impaired Cerebral Vasoreactivity Despite Symptom Resolution in Sports- Related Concussion. *J Neurotrauma*. 2019 Aug 15;36(16):2385-2390.
- [33] Cartwright MS, Dupuis JE, Bargoil JM, Foster DC. Can a combination of ultrasonographic parameters accurately evaluate concussion and guide return-to-play decisions? *Med Hypotheses*. 2015 Sep;85(3):262-5.
- [34] Vavilala MS, Farr CK, Watanitanon A, Clark-Bell BC, Chandee T, Moore A, Armstead W. Early changes in cerebral autoregulation among youth hospitalized after sports-related traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2018;32(2):269-275.
- [35] Evers S, Schmidt O, Frese A, Husstedt IW, Ringelstein EB. The cerebral hemodynamics of headache associated with sexual activity. *Pain*. 2003 Mar;102(1-2):73-8.
- [36] Depp F, Valdueza JM, Schreiber SJ. Incompetence of internal jugular valve in patients with primary exertional headache: a risk factor? *Cephalalgia*. 2008 Feb;28(2):182-5.
- [37] Domitrz I, Styczynski G, Wilczko J, Gadomska L, Parzuchowska B, Domitrz W, Kaminska A. Internal jugular vein valve insufficiency is not increased in migraine: an ultrasound study in migraine patients and control participants. *J Headache Pain*. 2013 Sep 23;14(1):78.
- [38] Dzatov JSA, Howe PRC, Griffiths LR, Coupland KG, Wong RHX. Cerebrovascular Function in Hormonal Migraine: An Exploratory Study. *Front Neurol*. 2021 Jul 7;12:694980.

[39] Xu W, Gerety P, Aleman T, Swanson J, Taylor J. Noninvasive methods of detecting increased intracranial pressure. *Childs Nerv Syst.* 2016 Aug;32(8):1371-86.

[40] Schmidt B, Czosnyka M, Cardim D, Rosengarten B. Noninvasive Intracranial Pressure Assessment in Patients with Suspected Idiopathic Intracranial Hypertension. *Acta Neurochir Suppl.* 2021;131:325-327.

[41] R Pradeep, Gupta D, Shetty N, Bhushan AK, Haskar K, Gogineni S, Mehta A, Javali M, Acharya PT, Srinivasa R. Transcranial Doppler for Monitoring and Evaluation of Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neurosci Rural Pract.* 2020 Apr;11(2):309-314.

[42] Savrun FK, Goksan B, Savrun M, Sahin R, Sahin S. Cerebral blood flow changes in patients with probable medication-overuse headache. *Funct Neurol.* 2008 Apr-Jun;23(2):83-6.

[43] Haase CG, Diener HC. Transcranial Doppler ultrasonographic features during drug withdrawal from drug-induced headache. A transcranial Doppler follow-up study. *Headache.* 1998 Oct;38(9):679-83.

[44] Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T. A. & Ebert, D. D. 2021. *Doing Meta-Analysis With R: A Hands-On Guide*, Boca Raton, FL and London, Chapman & Hall/CRC Press.

[45] Jones, J. B., Blecker, S. & Shah, N. R. 2008. Meta-analysis 101: what you want to know in the era of comparative effectiveness. *American health & drug benefits*, 1, 38-43.

[46] Page, M. J., MCKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamsseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hrobjartsson, A., Lalu, M. M., Li,

T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P. & Moher, D. 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. 372, n71.

[47] Schwarzer, G., Carpenter, J. R. & Ricker, G. 2015. Meta-analysis with R, Cham Heidelberg, Springer.

[48] Παθοφυσιολογία της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης (Κ.Ε.Κ.) Ε. ΖΙΩΓΑΣ, Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής

[49] Binder DK, Horton JC, Lawton MT, McDermott MW. Idiopathic intracranial hypertension. Neurosurgery. 2004 Mar;54(3):538-51; discussion 551-2

[50] Farb, RI; Vanek, I; Scott, JN; Mikulis, DJ; Willinsky, RA; Tomlinson, G; terBrugge, KG (May 13, 2003). «Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis.». Neurology 60 (9): 1418–24

[51] Ahmed, RM; Wilkinson, M; Parker, GD; Thurtell, MJ; Macdonald, J; McCluskey, PJ; Allan, R; Dunne, V (Sep 2011). «Transverse sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of 52 patients and of model predictions.». AJNR. American Journal of Neuroradiology 32 (8): 1408–14

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Συνοπτικά τα χαρακτηριστικά των μελετών

### 1. Πίνακας: Κεφαλαλγία τύπου τάσης

Μελέτη	Μέθοδος εξέτασης	Τύπος ασθενών	Μέγεθος μελέτης (n)	Στατιστικά αποτελέσματα
Wallasch TM et al, 1992	TCD	Ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης και ομάδα ελέγχου, αντίστοιχη σε	21	MCA,ACA,ACP υψηλή ταχύτητα, μειωμένο (PI) σε ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης. Αγγειακοί θόρυβοι πιο συχνοί στη βασική

		αριθμό, φύλο και ηλικία.		αρτηρία στους ασθενείς. Χωρίς μεταβολή οι ταχύτητες των σπονδυλικών αρτηριών μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου
Rosengarten B et al, 2003	TCD	Ασθενείς με ημικρανία και κεφαλαλγία τάσης	6 ασθενείς με ημικρανία και 5 με κεφαλαλγία τάσης	Σημαντική αύξηση της παράμετρου εξασθένησης ( $P < .005$ ), ενδεικτική του αυξημένου τόνου του αγγείου και της απόλυτης ταχύτητας αιματικής ροής ( $P < .01$ ), κατά τη διάρκεια της ημικρανίας. Ενίσχυση σήματος με τάση προς αύξηση ( $P = .07$ ). Η μέγιστη ταχύτητα αιματικής ροής δεν ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένη κατά την διάρκεια της κρίσης κεφαλαλγίας
Arjona A et al, 2007	TCD	Ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα και ασθενείς με επεισοδιακή κεφαλαλγία τάσης, ηλικίας 16-50 ετών	36 και 51 ασθενείς αντιστοίχως	Η χρονο-εξαρτώμενη μέση ταχύτητα αιματικής ροής και ο δείκτης σφυγμικότητας (PI) προσδιορίστηκαν στην MCA. Η μέση ταχύτητα μετρήθηκε υψηλότερη στους ασθενείς με ημικρανία συγκριτικά με τους ασθενείς που εμφάνιζαν κεφαλαλγία τάσης. Καμία μεταβολή στο PI και BHI ανάμεσα στις ομάδες ασθενών.
Wallasch TM, 2011	TCD	Ασθενείς με ημικρανία (M), ασθενείς με ημικρανία και κεφαλαλγία τάσης (M+TTH) και ασθενείς με ημικρανία και συνύπαρξη κεφαλαλγίας από κατάχρηση αναλγητικών (M+MOH)	114 ασθενείς (n=60 M, n=38 M+TTH, n=16 M+MOH) και n=60 υγιείς.	CPVR αυξημένος σε ασθενείς με M συγκριτικά με τους ασθενείς των άλλων ομάδων και με την ομάδα ελέγχου. Η απάντηση της εγκεφαλικής αγγειακής αυτορρύθμισης κατά τη διάρκεια VM ήταν αυξημένη σε M ασθενείς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου
Karacay Ozkalayci S et al, 2018	TCD	Ασθενείς με ημικρανία και ασθενείς με χρόνια κεφαλαλγία τάσης χωρίς θεραπεία προφύλαξης.	50 ασθενείς (35 γυναίκες και 15 άνδρες, εκ των οποίων 30 με ημικρανία χωρίς αύρα (μέση ηλικία: $32 \pm 8$ έτη), 10 με ημικρανία με αύρα (μέση ηλικία: $34 \pm 4$ έτη), και 10 με χρόνια κεφαλαλγία τάσης (μέση ηλικία: $34 \pm 5$ έτη)	Χωρίς διαφορά ανάμεσα στις ταχύτητες αιματικής ροής στις εγκεφαλικές αρτηρίες (πρόσθια-, μέση-, οπίσθια- και την σπονδυλική αρτηρία) σε όλες τις ομάδες ασθενών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $p > 0.05$ ), <b>αλλά</b> στατιστικώς έγκυρη αύξηση των ταχυτήτων στη βασική αρτηρία ασθενών με <b>κεφαλαλγία τάσης</b> σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p > 0.001$ ).

## 2. Πίνακας: Ημικρανία

Μελέτη	Μέθοδος εξέτασης	Τύπος ασθενών	Μέγεθος μελέτης (n)	Στατιστικά αποτελέσματα
Thie A, 1990	TCD	Ασθενείς με κοινή και κλασική ημικρανία	13 και 5 ασθενείς αντιστοίχως	Σε κρίση κεφαλαλγίας σε ασθενείς με κοινή ημικρανία μετρήθηκαν μειωμένες ταχύτητες και αυξημένα δυναμικά σφυγμού. Οι θόρυβοι αιματικής ροής που ακούγονται κατά τη λήψη της φασματικής κυματομορφής και κατά τη φάση χωρίς κεφαλαλγία συχνά εξαφανίζονταν. Αντιθέτως, στην κλασική ημικρανία μετρήθηκαν αυξημένες ταχύτητες αιματικής ροής, χαμηλός δείκτης σφυγμικότητας και έντονοι θόρυβοι αιματικής ροής. Αυτά τα ευρήματα ήταν διάχυτα και δεν συνέπιπταν με την πλευρά της κεφαλαλγίας ή την πλευρά της νευρολογικής αύρας.
Zanette E M, 1992	TCD	Ασθενείς, με ημικρανία με ή χωρίς αύρα	31, από τους οποίους 9 με ημικρανία με αύρα και 22 με ημικρανία χωρίς αύρα	Κατά τη διάρκεια ημικρανίας με αύρα μετρήθηκαν μειωμένες ταχύτητες (μερικώς η διαστολική ταχύτητα [ $p = 0.05$ ]) με αυξημένο δείκτη σφυγμικότητας ( $p = 0.05$ ), ενώ στους ασθενείς χωρίς αύρα μετρήθηκαν αυξημένες ταχύτητες $p < 0.02$ και μειωμένος δείκτης σφυγμικότητας. Σε καμία φάση δε βρέθηκαν διαφορές στην ΑΠ και στο σφυγμό.
Silvestrini M, 1995	TCD	Ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα	16 ασθενείς	Απάντηση στην δοκιμασία συγκράτησης αναπνοής παρόμοια για όλες τις αρτηρίες (ACA, MCA, ACP) σε όλες τις ομάδες κατά τα μεσοδιαστήματα των κρίσεων. Κατά τη διάρκεια της ημικρανίας ο δείκτης συγκράτησης αναπνοής στους ασθενείς ήταν πιο χαμηλός συγκριτικά με το μεσοδιάστημα σε όλες τις αρτηρίες ( $P < .001$ ). Δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στις πλευρές στην αγγειοκινητική αντιδραστικότητα στους ασθενείς στα μεσοδιαστήματα και κατά τη διάρκεια των ημικρανικών κρίσεων.
Valikovics A, 1996	TCD	1. Ασθενείς με ημικρανία για προσδιορισμό ταχυτήτων στην MCA σε περιόδους χωρίς	1. 51 ασθενείς και 101 εθελοντές 2. 12 ασθενείς και 12 εθελοντές στην ομάδα ελέγχου	Η μέση ταχύτητα σε περιόδους ηρεμίας μετρήθηκε στατιστικώς σημαντική υψηλότερη στους ασθενείς με ημικρανία (70 έναντι 65 και

		κεφαλαλγία  2.Ασθενείς με ημικρανία για προσδιορισμό αγγειοκινητικής αντίδρασης μετά από χορήγηση ακεταζολαμίδης		72 έναντι 65 cm/s με $P = 0.02$ και $P = 0.0007$ στην αριστερή και δεξιά πλευρά αντιστοίχως).  Η διαφορά παρέμεινε κατά τη διάρκεια της πρόκλησης με ακεταζολαμίδη.  Η αντίδραση, εννοώντας την πορεία της ανταπόκρισης, δεν ήταν διαφορετική ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών και την ομάδα ελέγχου. Παρά τη στατιστική εγκυρότητα η απόλυτη διαφορά ήταν πολύ μικρή.
Mounzer Y Kassab, 2007	TCD	Ασθενείς με ημικρανία με ή χωρίς αύρα. Συσχέτιση μετρήσεων με ένα πειραματικό μοντέλο κεφαλαλγίας που προκαλείται από νιτρογλυκερίνη	Ομάδα ελέγχου με άτομα χωρίς διάγνωση και πρόκληση κεφαλαλγίας με χορήγηση νιτρογλυκερίνης	Ασθενείς με ημικρανία εμφάνισαν στατιστικώς έγκυρη αύξηση της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής στην αριστερή σπονδυλική αρτηρία και στο δείκτη σφυγγικότητας της δεξιάς σπονδυλικής αρτηρίας κατά την διάρκεια αυτόματης ημικρανίας. Στην ομάδα ελέγχου όλες οι ταχύτητες ήταν μειωμένες μετά την έγχυση νιτρογλυκερίνης.
Arjona A, 2007	TCD	Ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα και ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης	36 και 51 αντιστοίχως	Η μέση ταχύτητα αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία μετρήθηκε υψηλότερη σε ημικρανία χωρίς αύρα, συγκριτικά με κεφαλαλγία τάσης $p = 0.034$ . Δεν υπήρχαν διαφορές στις ομάδες στον PI ή BHI.
Lassen L H et al 2008	TCD, SPECT	Ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα	12	Χωρίς διαφορές στην εγκεφαλική αιματική ροή μετά το τέλος της έγχυσης [ $1.2\% \pm 1.7$ με $\alpha\text{CGRP}$ , vs. $-1.6\% \pm 3.1$ και με εικονικό φάρμακο (mean $\pm$ SD)] ( $P = 0.43$ ).  Η ταχύτητα V (mean) στη μέση εγκεφαλική αρτηρία ήταν μειωμένη κατά $13.5\% \pm 3.6$ με $\alpha\text{CGRP}$ έναντι $0.6\% \pm 1.8$ με εικονικό φάρμακο ( $P < 0.005$ ). Η rCBF ήταν αμετάβλητη, που αποδεικνύει διαστολή της MCA. Το $\alpha\text{CGRP}$ προκαλεί μείωση της MAP (12%) ( $P < 0.005$ ) και μια αύξηση της σφύξης (58%) ( $P < 0.0001$ ).
Nowak A et al,	TCD	Ασθενείς με	-	Μετρήσεις κατά την διάρκεια

2009, Review		ημικρανία		κεφαλαλγίας και σε διαστήματα ελεύθερων κρίσεων
Sedighi B et al	TCD	Ασθενείς με ημικρανία	23	<p>Πριν από πρόκληση με διαλείποντα φωτεινά ερεθίσματα των 100 seconds η οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία εμφανίζει υψηλότερη μέγιστη συστολική ταχύτητα στους ημικρανικούς.</p> <p>Οι αλλαγές στην ταχύτητα κατά την διάρκεια της πρόκλησης δεν ήταν στατιστικώς έγκυρες. Μετά την δοκιμασία πρόκλησης η συστολική ταχύτητα αυξήθηκε στατιστικώς έγκυρα. Η διαγνωστική ακρίβεια των μεταβολών της μέγιστης συστολικής ταχύτητας στην οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία για τους ασθενείς με ημικρανία κυμαίνεται στο 72,3%.</p>
Schytz H W, 2019, Review	SPECT, PET, MRA και TCD	Ασθενείς με ημικρανία	-	<p>Το TCD δεν επαρκεί ως διαγνωστικό μέσο παρακολούθησης ημικρανίας μετρώντας τις μεταβολές εγκεφαλικής αιματικής ροής κατά την διάρκεια ημικρανίας. Εξετάσεις SPECT διέκριναν ξεκάθαρα αλλαγές στη φλοιική αιμάτωση σε ημικρανία με αύρα όπως και ποσοτικές και ποιοτικές διαφορές στην φλοιική αιμάτωση ανάμεσα σε ασθενείς που εμφανίζουν ημικρανία με και χωρίς αύρα. PET-εξετάσεις αναδεικνύουν την τοπική ενεργοποίηση δομικών συστατικών του εγκεφάλου που σχετίζονται με κεφαλαλγία και ειδικότητα δομής που αντιστοιχεί σε συγκεκριμένο τύπο πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας. Η μαγνητική-αγγειογραφία αναδεικνύει μεταβολές στα μεγάλα αγγεία κατά την διάρκεια ημικρανίας με αύρα</p>
Petrusic I et al, 2020	TCD	Γυναίκες με ημικρανία με αύρα	54	<p>Αυξημένος δείκτης σφυγμικότητας σε όλα τα τμήματα της μέσης και πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας δεξιά και αριστερά στους ασθενείς, σε αντίθεση με τους υγιείς. Υψηλότερος δείκτης συγκράτησης της αναπνοής, δεξιά και αριστερά, στους ασθενείς με ημικρανία. Μειωμένες ταχύτητες στη δεξιά σπονδυλική αρτηρία και το πρώτο τμήμα της βασικής αρτηρίας συγκριτικά με τους υγιείς. Η παρατεταμένη διάρκεια της ημικρανικής αύρας έδειξε μια τάση αρνητικής συσχέτισης με τον PI της αριστερής οπίσθιας αρτηρίας</p>



Nowaczewska M et al, 2021	TCD	Ασθενείς γυναίκες με ημικρανία και κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών που τέθηκαν σε αγωγή με ερενουμάμπη	30 ασθενείς στο σύνολο: 16 με ημικρανία και 14 με τη διάγνωση κεφαλαλγίας από κατάχρηση αναλγητικών	19 ασθενείς ανταποκρίθηκαν καλά στη θεραπεία. Οι αρχικές τιμές ταχύτητας αιματικής ροής Vm στις δεξιές εγκεφαλικές αρτηρίες, όπως και στη βασική αρτηρία ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες στους καλά ανταποκρινόμενους στη θεραπεία (πριν τη θεραπεία) συγκριτικά με αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Μετά τη θεραπεία μετρήθηκαν όλες οι ταχύτητες αυξημένες σε όλες τις αρτηρίες συγκριτικά με τις αρχικές τιμές και μόνο σε αυτούς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.
---------------------------	-----	---	---	---

### 3. Πίνακας: Αθροιστική κεφαλαλγία

Μελέτη	Μέθοδος εξέτασης	Τύπος ασθενών	Μέγεθος μελέτης (n)	Στατιστικά αποτελέσματα
Gawel MJ et al, 1990	TCD, SPECT	Ασθενείς με αθροιστική κεφαλαλγία	119	Μικρότερη αντιδραστικότητα κατά τη διάρκεια κεφαλαλγίας και μόνο στη συμπτωματική πλευρά. Στο SPECT απεικόνιση βλάβης στο πλέγμα του σπληναιώδη κόλπου, με υποχώρηση αυτής, όταν υφίσταται ο πόνος
A Dahl et al, 1990	TCD	Ασθενείς με αθροιστική κεφαλαλγία, πρόκληση κεφαλαλγίας με νιτρογλυκερίνη	25	Αμφοτερόπλευρη πτώση της ταχύτητας της αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία στους ασθενείς. Η πτώση, πιο σημαντική στη συμπτωματική πλευρά, αλλά όχι στατιστικά έγκυρη. Η μέση ημισφαιρική εγκεφαλική αιματική ροή ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων στις προκλητές κρίσεις και άγγιζαν τις τιμές αυτών στους ασθενείς χωρίς κεφαλαλγία. Ταχύτητες ροής, στατιστικώς έγκυρες, υψηλότερες στη μέση εγκεφαλική αρτηρία ιδιαίτερα της συμπτωματικής πλευράς. Σε αντίθεση με τις αυτόματες κεφαλαλγίες, στις κεφαλαλγίες προκληθείσες από νιτρογλυκερίνη παρατηρείται μείωση της ταχύτητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, ιδιαίτερα σημαντική στη συμπτωματική πλευρά.
J M Shen, 1993	TCD	Ασθενείς που υποβάλλονταν σε υπέρπνοια	14	Μετά την υπέρπνοια και την πρόκληση κεφαλαλγίας, η ταχύτητα αιματικής ροής στην πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία στο τέλος της κεφαλαλγίας ήταν χαμηλότερη συγκριτικά με το στάδιο της άφεσης ( $P < 0.05$ στην συμπτωματική πλευρά) και σαφώς χαμηλότερη από τις τιμές στους υγιείς εξεταζόμενους. Κατά την άφεση, η ταχύτητα στη ACA της συμπτωματικής πλευράς ήταν υψηλότερη ( $P < 0.05$ ). Η αγγειοκινητική αντίδραση της ACA ήταν

				χαμηλότερη στο τέλος της κρίσης κεφαλαλγίας συγκριτικά με την χρονική περίοδο της άφεσης και σε σχέση με τους υγιείς εξεταζόμενους (τέλος κεφαλαλγίας vs άφεση στην μη συμπτωματική πλευρά, $P < 0.01$ ; στην συμπτωματική πλευρά, $P > 0.1$ ). Η μερική πίεση $CO_2$ , μειώθηκε στα πρώτα 30 λεπτά μετά την έναρξη της κεφαλαλγίας σε έναν από τους ασθενείς με σοβαρή κρίση κεφαλαλγίας. Η ταχύτητα της ACA μειώνεται αξιοσημείωτα και στις δύο πλευρές, σε πρώιμο στάδιο της κρίσης κεφαλαλγίας και μετά την υπέρπνοια. Η ταχύτητα στη μέση εγκεφαλική αρτηρία μειώνεται 30 λεπτά μετά την έναρξη της κεφαλαλγίας στην συμπτωματική πλευρά και μετά τα 50 λεπτά στην ασυμπτωματική πλευρά.
Gorska I et al,1995	TCD	Ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης και αθροιστική κεφαλαλγία καθώς και ημικρανία με και χωρίς αύρα	8 και 7 περιστατικά αντιστοίχως, καθώς και 20 χωρίς αύρα και 11 με αύρα	Ταχύτητα αιματικής ροής φυσιολογική στην κεφαλαλγία τάσης και στην αθροιστική κεφαλαλγία συγκριτικά με την ομάδα σύγκρισης. Στην ημικρανία, χωρίς και με αύρα, μείωση της αιματικής ροής. Στο 50% αυτών των περιπτώσεων η μείωση της αιματικής ροής αφορούσε πρόσθια και μέση εγκεφαλική αρτηρία της μιας πλευράς.
Afra J et al,1995	TCD	Tc99m-HMPAO SPECT και TCD	19 άτομα, εκ των οποίων τα 9 υποβλήθηκαν σε πλήρη έλεγχο, 4 άτομα εξετάστηκαν μόνο με διακρανιακό υπέρηχο και 6 εξετάστηκαν μόνο με SPECT	Από τους ασθενείς, 6 εμφάνισαν αυξημένη μετωπιαία διάχυση, 2 ασθενείς μειωμένη μετωπιαία διάχυση, ενώ δεν υπήρχε μεταβολή στην εγκεφαλική αιματική ροή συγκριτικά στις φάσεις χωρίς κεφαλαλγία σε 7 ασθενείς. Η στατιστική ανάλυση των ταχυτήτων στη μέση εγκεφαλική αρτηρία 13 ασθενών ανέδειξε μια στατιστικώς έγκυρη πτώση στη μέση ταχύτητα αιματικής ροής σε συσχέτιση με τις περιόδους έλλειψης κεφαλαλγίας της συμπτωματικής πλευράς.
Micieli G et al,1998 Review	TCD	Ασθενείς με αγγειογενείς κεφαλαλγίες	-	Ανιχνεύει την αγγειοκινητική αντιδραστικότητα σε εσωτερικά και εξωτερικά ερεθίσματα και καταγράφει μεταβολές σε φαρμακευτικά σκευάσματα για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς
Nielsen TH et al, 2009	TCD	Ασθενείς με αθροιστική κεφαλαλγία	9	Κατά την διάρκεια αθροιστικής κεφαλαλγίας η διάμετρος της επιτολής κροταφικής αρτηρίας στην συμπτωματική πλευρά είναι μεγαλύτερη

#### 4. Πίνακας: Κεφαλαλγία και ιγμορίτιδα

Μελέτη	Μέθοδος εξέτασης	Τύπος ασθενών	Μέγεθος μελέτης	Στατιστικά αποτελέσματα
Gymnopoulos et al, 1996	TCD	Ασθενείς με κλινική εικόνα, αποτελούμενη από κεφαλαλγία, ζάλη και εμβοές ότων	3225 ασθενείς	Φυσιολογική μέση ταχύτητα αιματικής ροής [mean +/- SD], 62 +/- 11 cm/s, δείκτη σφυγμικότητας PI [mean +/- SD], 0.41 +/- 0.08 και εύρος βάθους από 46 έως 72 mm. 16 ασθενείς εμφάνισαν σήματα MES χωρίς να πάσχουν από αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες
Canhão P et al, 1998	TCD	Ασθενείς με θρόμβωση εγκεφαλικής φλέβας	6	Αυξημένες ταχύτητες αιματικής ροής στην εν τω βάθει μέση εγκεφαλική φλέβα, στη βασική φλέβα του Rosenthal ή τον ευθύ κόλπο
Beridze M et al, 2009	TCD	Ασθενείς με χρόνιες παθολογίες ρινός	85	Αυξημένες ταχύτητες αιματικής ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία, την πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία και βασική αρτηρία ( $p < 0.05$ ), καθώς και μειωμένος δείκτης σφυγμικότητας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση του δείκτη σφυγμικότητας με την ένταση της κεφαλαλγίας
Tseng GW et al, 2020	TCD	Ασθενής με μη τραυματικό καρωτιδοσυραγγώδη συρίγγιο	1	Παρεκκλίνον πρότυπο αιματικής ροής στο καρωτιδικό σιφώνιο της ίδιας πλευράς, με υψηλή ταχύτητα αιματικής ροής και χαμηλές αντιστάσεις. Προηγούμενη διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας του εγκεφάλου δεν είχε αναδείξει παθολογικά ευρήματα.

## 5. Πίνακας: Κεφαλαλγία και κατανάλωση καφέ

Μελέτη	Μέθοδος εξέτασης	Τύπος ασθενών	Μέγεθος μελέτης (n)	Στατιστικά αποτελέσματα
Couturier EG et al, 1997	TCD	Εθελοντές που είχαν τη συνήθεια της κατανάλωσης καφέ	είκοσι (20)	Μετά την σχετική αποχή από τον καφέ 10 στους 20 παρουσίασαν στερητικό σύνδρομο με αυξημένες ταχύτητες αιματικής ροής στις εγκεφαλικές αρτηρίες (μέση εγκεφαλική-, πρόσθια εγκεφαλική- και βασική αρτηρία). Μετά την κατανάλωση καφέ παρέρχονταν τα κλινικά συμπτώματα και τα υπερηχογραφικά ευρήματα εντός μιας ώρας.
Jones HE et al, 2000	TCD	Εθελοντές που κατανάλωναν μία μέτρια ποσότητα σε καφέ σε καθημερινή βάση	Δέκα (10)	Κατά την διάρκεια αποχής από καφέ και χορήγησης εικονικού φαρμάκου με ή χωρίς καφεΐνη. Η ομάδα με το εικονικό φάρμακο χωρίς καφεΐνη εμφάνισε αυξημένες ταχύτητες ροής στην MCA,ACA κατά την διάρκεια απόσυρσης από καφεΐνη.

## 6. Πίνακας: Μετατραυματική κεφαλαλγία

Μελέτη	Μέθοδος εξέτασης	Τύπος ασθενών	Μέγεθος μελέτης (n)	Στατιστικά αποτελέσματα
Cartwright MS et al, 2015	TCD	Ασθενείς με ήπια ΚΕΚ που περιγράφεται ως διάσειση	15	Ίδανική εξέταση για την εκτίμηση της βαρύτητας της ΚΕΚ
Ibalawi T et al 2017	TCD	Ασθενείς με ΚΕΚ	15	Κατά την επανεισπνοή, το CO <sub>2</sub> αυξάνεται από 32.6 ± 1.6 σε 46.8 ± 1.8 mmHg και η εγκεφαλική αγγειακή αγωγιμότητα (που ορίζεται ως η αιματική ροή αναλόγως των τιμών πίεσεως) αυξάνεται από 0.48 ± 0.04 σε 0.74 ± 0.06 cm s <sup>-1</sup> mmHg <sup>-1</sup> . Η σχέση ανάμεσα στην εγκεφαλική αγγειακή αγωγιμότητα και την αύξηση του CO <sub>2</sub> είναι γραμμική (R <sup>2</sup> = 0.81 ± 0.05; p < 0.05). Η μέση τιμή της εγκεφαλικής αγγειακής αντιδραστικότητας κυμαινόταν στο 0.018 ± 0.003 cm <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> mmHg CO <sub>2</sub> <sup>-1</sup> . Παρόλο που η αντιδραστικότητα εμφάνιζε μια τάση να είναι λίγο υψηλότερη στους ασυμπτωματικούς συμμετέχοντες (0.019 ± 0.003 vs. 0.015 ± 0.005 cm <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> mmHg CO <sub>2</sub> <sup>-1</sup> ), αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς έγκυρη (p = 0.48). Η υψηλότερη αγγειακή αντιδραστικότητα

				σχετιζόταν με βαριά κεφαλαλγία ( $R^2 = 0.57$ ; $p < 0.01$ ) και περισσότερα συμπτώματα σχετικά με την απόδοση στις νοητικές λειτουργίες ( $R^2 = 0.71$ ; $p < 0.01$ ).
Vavilala MS et al, 2017	TCD	Νοσηλεύομενοι αθλητές με ΚΕΚ	6	Χαμηλή Vmca μετρήθηκε σε 3/6 και στη πλευρά της ΚΕΚ, ενώ υψηλή Vmca μετρήθηκε σε 2/6 ασθενείς. Οι 5 ασθενείς εμφάνισαν εξασθένηση στην εγκεφαλική αυτορρύθμιση και 1 ασθενής είχε απύουσα εγκεφαλική αυτορρύθμιση τουλάχιστον σε ένα ημισφαίριο.
Purkayastha S et al 2019	TCD	Αθλητές με ΚΕΚ	56	Μειωμένη CVR κατά την οξεία φάση (3 <sup>η</sup> ημέρα) ( $1.8 \pm 0.4U$ ; $p = 0.0001$ ), στην υποξεία φάση (21 <sup>η</sup> ημέρα) ( $2.0 \pm 0.4U$ ; $p = 0.0017$ ), καθώς και 90 ημέρες μετά την κρανιοεγκεφαλική κάκωση ( $1.9 \pm 0.6U$ ; $p = 0.023$ ) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $2.3 \pm 0.3U$ ). Αθλητές με ΚΕΚ εμφάνιζαν περισσότερα συμπτώματα ( $2.5 \pm 3.0$ vs. $12.1 \pm 7.0$ ; $p < 0.0001$ ), μεγαλύτερη βαρύτητα ( $4.2 \pm 6.0$ vs. $29.5 \pm 23.0$ ; $p < 0.0001$ ), υψηλότερη βαθμολογία στο προσωπικό ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση της βαρύτητας κατάθλιψης {Patient Health Questionnaire-9 score} ( $2.2 \pm 2.0$ vs. $9.1 \pm 6.0$ ; $p = 0.0003$ ) κατά τη χρονική στιγμή T1=3 <sup>η</sup> ημέρα. Τη χρονική στιγμή T2=21 <sup>η</sup> ημέρα, τα συμπτώματα είχαν υποχωρήσει. Η CVR είναι εξασθενημένη τις πρώτες 3 ημέρες και παραμένει μετά τους 3 μήνες μετατραυματικά παρά την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Μόνιμες βλάβες σ'ότι αφορά τις CVR πιθανότατα εμπλέκονται σε επόμενο τραύμα.

## 7. Πίνακας: Κεφαλαλγία από άσκηση

Μελέτη	Μέθοδος εξέτασης	Τύπος ασθενών	Μέγεθος μελέτης (n)	Στατιστικά αποτελέσματα
Evers S et al, 2003	Τεστ ακεταζολαμίδης, στρες Doppler υπερηχογραφία	Ασθενείς με εκρηκτικό τύπο σεξουαλικής κεφαλαλγίας	12	Στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά την άσκηση. Καμία διαφοροποίηση στην ταχύτητα της αιματικής ροής με την φυσιολογική άσκηση ανάμεσα στις ομάδες. Μετά τη χορήγηση 1g ακεταζολαμίδης αυξάνεται η ταχύτητα αιματικής εγκεφαλικής ροής στους ασθενείς με σεξουαλική κεφαλαλγία (επιπλέον 66% +/-16%) συγκριτικά με τους

				υγιείς (επιπλέον 46%+/-18%) και το PI.
Doepp F et al, 2008	TCD	Ασθενείς με κεφαλαλγία άσκησης, όπου μελετήθηκε η τυχόν ύπαρξη βαλβιδικής ανεπάρκειας της έσω σφαγίτιδας (IJVVI)	20	Το 70% των πασχόντων από κεφαλαλγία άσκησης και το 20% των φυσιολογικών εμφάνιζε IJVVI ενδεικτικό στατιστικής σημαντικής διαφοράς ( $P = 0.0004$ ). IJVVI παρατηρούνταν πάντοτε στην επικρατούσα πλευρά της φλεβικής απορροής.
Domitzz I et al, 2013	TCD	Ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα (39 γυναίκες) με μέσο όρο ηλικίας τα 37+9 έτη και ασθενείς με ημικρανία με αύρα (17 γυναίκες) με μέσο όρο ηλικίας τα 34+9 έτη.	44 και 26 αντιστοίχως	Παρόμοια συχνότητα εμφάνισης της IJVVI (51% v. 40%, $p = 0.26$ ) σε ασθενείς με ημικρανία, συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές της ομάδας ελέγχου.

#### 8. Πίνακας: Κεφαλαλγία και ορμόνες

Μελέτη	Μέθοδος εξέτασης	Τύπος ασθενών	Μέγεθος μελέτης (n)	Στατιστικά αποτελέσματα
Jemima S A Dzator et al, 2021	TCD	Γυναίκες ασθενείς με ημικρανία, πριν την εμμηνόπαυση	50	Εμφάνισαν χαμηλότερη ταχύτητα αιματικής ροής (MBFV) ( $P = 0.009$ ) σε ηρεμία και νευροαγγειακή σύζευξη κατά τη διάρκεια της νοητικής εξάσκησης ( $P = 0.010$ ) στην αριστερή MCA. Δε βρέθηκε διαφορά στη δεξιά MCA. Επιπρόσθετα ο σφυγμός ( $P = 0.004$ ) ήταν υψηλότερος Δεν βρέθηκαν διαφορές στην αγγειοκινητική αντίδραση κατα την υπερκαπνία ανάμεσα σε ασθενείς και εθελοντές

#### 9. Πίνακας: Κεφαλαλγία και κατάχρηση αναλγητικών

Μελέτη	Μέθοδος εξέτασης	Τύπος ασθενών	Μέγεθος μελέτης (n)	Στατιστικά αποτελέσματα
Savrun FK et al, 2008	TCD	Γυναίκες με κεφαλαλγία από πιθανή κατάχρηση εργοταμίνης (PEOH) και γυναίκες με κεφαλαλγία από	23 με PEOH 23 με ΡΑΟΗ	Μέση ταχύτητα βασικής και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας υψηλότερες στην ομάδα PEOH όταν συγκρίθηκε με ΡΑΟΗ και με την ομάδα ελέγχου ( $p < 0.05$ ). Έλλειψη διαφορών στην ταχύτητα αιματικής ροής στην

		πιθανή κατάχρηση κοινών αναλγητικών (ΡΑΟΗ)		πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία ανάμεσα στις δυο ομάδες ( $p>0.05$ μη στατιστικώς έγκυρο). Η μέση ταχύτητα αιματικής ροής σε όλα τα αγγεία στην ΡΑΟΗ ομάδα ήταν χαμηλότερη από ότι στην ομάδα ελέγχου, αλλά όχι στατιστικώς έγκυρη ( $p>0.05$ ).
Haase CG et al 1998	TCD	Ασθενείς με κεφαλαλγία προκληθείσα από απόσυρση από εργοταμίνες και κεφαλαλγία από απόσυρση αναλγητικών	21 ασθενείς εκ των οποίων (n=8) με κεφαλαλγία μετά από απόσυρση από εργοταμίνες και (n=13) με κεφαλαλγία μετά από απόσυρση αναλγητικών	Αμέσως μετά τη διακοπή των σκευασμάτων εργοταμίνης παρατηρήθηκε πτώση της μέσης ταχύτητας αιματικής ροής, σε αντίθεση με την περίπτωση διακοπής κοινών αναλγητικών. Ο δείκτης σφυγμικότητας παρέμεινε αμετάβλητος. Οι ταχύτητες αιματικής ροής μετρήθηκαν υψηλότερες στους ασθενείς με χρήση αναλγητικών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και καταγράφηκαν σημαντικές μεταβολές στους ασθενείς που ελάμβαναν εργοταμίνη και σε αυτούς που ελάμβαναν κοινά αναλγητικά. Οι σφύξεις, οι τιμές της ΑΠ και το CO <sub>2</sub> παρέμειναν αμετάβλητα

#### 10. Πίνακας: κεφαλαλγία σε καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση

Μελέτη	Μέθοδος εξέτασης	Τύπος ασθενών	Μέγεθος μελέτης (n)	Στατιστικά αποτελέσματα
Xu W et al, 2016 Review	TCD	Ασθενείς με καλοήγη ενδοκράνια πίεση	-	Σύγκριση οφθαλμικού υπερίχου με TCD, όπου η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν: Ultrasound ONSD 37.0 % 58.5 % 0.57 και TCD 68.0 % 84.3 % 0.87
Pradeep R et al, 2020	TCD, ONΠ, MRT	Ασθενείς με πιθανή καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση	16	13 από τους 16 ασθενείς είχαν αυξημένη πίεση εγκεφαλονωτιαίου υγρού και πληρούσαν τα κριτήρια για καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση. Σε αυτούς συσχετιζόνταν τα ευρήματα από τις παρακεντήσεις, την διαγνωστική και την θεραπευτική προσέγγιση, με τα ευρήματα από τις μετρήσεις των ταχυτήτων αιματικής ροής και του δείκτη σφυγμικότητας τις χρονικές στιγμές πριν και

				<p>μετά την παρακέντηση.</p> <p>Στατιστική σημαντική μείωση των ταχυτήτων αιματικής ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, μετά από παροχτευτική παρακέντηση και ομαλοποίηση της ενδοκράνιας πίεσης. Μείωση ταχυτήτων αιματικής ροής στην οπίσθια κυκλοφορία και μείωση του δείκτη σφυγμικότητας</p>
Schmidt B et al, 2021	TCD, ONΠ	13 ασθενείς με κλινικά ενδοκράνια υπέρταση ηλικίας $36 \pm 10$ έτη	11 γυναίκες και 2 άνδρες	<p>Σε έξι ασθενείς τα δεδομένα από ONΠ και Doppler μετά από παρακέντηση συμβάδιζαν ως προς την τεκμηρίωση αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Η συσχέτιση των μεθόδων με <math>R = 0.82</math> ήταν υψηλή (<math>p &lt; 0.001</math>; <math>N = 22</math>). Η μέση διαφορά των μεθόδων επεμβατική-vs μη επεμβατική μέτρηση ήταν <math>0.8 \pm 3.7</math> mmHg. Θεωρώντας τα 15 mmHg ως κρίσιμη τιμή για τη διενέργεια της ONΠ σε 20 από τις 22 περιπτώσεις διαπιστώθηκε ισάξια αξιολόγηση και από τις δυο μεθόδους.</p>