

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ στην **ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΣΤΟΜΑΤΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΠΟΝΟΥ**

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**«Μελέτη της επιρροής της αντιμετώπισης της κεφαλαλγίας
σε ασθενείς με συνυπάρχουσες Κρανιογναθικές Διαταραχές»**

ΒΕΝΑΡΔΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2020

Επιβλέπων Καθηγητής για την εκπόνηση της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας:
ΤΖΑΚΗΣ ΜΙΧΑΗΛ: Καθηγητής Φυσιολογίας Στοματογναθικού, Κλινική Αντιμετώπισης
Στοματοπροσωπικού Πόνου, Οδοντιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α. , Διευθυντής ΚΑΣΠ

Τριμελής επιτροπή για την αξιολόγηση της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας :

1. ΤΖΑΚΗΣ ΜΙΧΑΗΛ: Καθηγητής Φυσιολογίας Στοματογναθικού Συστήματος, Κλινική Αντιμετώπισης Στοματοπροσωπικού Πόνου, Οδοντιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α. , Διευθυντής ΚΑΣΠ.
2. ΜΗΤΣΙΚΩΣΤΑΣ ΔΗΜΟΣ-ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ: Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας-Γνωσιακής Νευροφυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α/ Α' Νευρολογική Κλινική Αιγινήτειο Νοσοκομείο.
3. ΨΑΡΡΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ: Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας Στοματογναθικού Συστήματος, Κλινική Αντιμετώπισης Στοματοπροσωπικού Πόνου, Οδοντιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία έλαβε χώρα στα Εξωτερικά Ιατρεία της Α' Νευρολογικής Κλινικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου Αθηνών, στα πλαίσια του προγράμματος Μεταπτυχιακών σπουδών Α' κύκλου στην Κλινική Αντιμετώπισης Στοματοπροσωπικού Πόνου της Οδοντιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α..

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντά μου, κύριο Μιχαήλ Τζάκη, ο οποίος με στήριξε όλα τα χρόνια των σπουδών μου, σε επίπεδο ακαδημαϊκό και προσωπικό. Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε όλα αυτά τα χρόνια, για την ανάθεση της εν λόγω διπλωματικής εργασίας και για την αμέριστη βοήθειά του στην εκπόνησή της. Τέλος, τον ευχαριστώ ιδιαίτερα που ήταν πάντα δίπλα μου, στηρίζοντάς με σε κάθε δυσκολία και δίνοντάς μου τις πολύτιμες συμβουλές του.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω και στον Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας Στοματογναθικού Συστήματος Ε.Κ.Π.Α., κύριο Βασίλειο Ψάρρα, για την καθοδήγησή του όλα αυτά τα χρόνια σε κλινικό επίπεδο, την αμέριστη βοήθειά του σε κάθε εμπόδιο και την ώθηση που μου έδωσε να συμμετάσχω σε διάφορα συνέδρια.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τον Ομότιμο Καθηγητή Ε.Κ.Π.Α. , κύριο Βύρων Δρούκα, για τις πολύτιμες γνώσεις και εμπειρίες που μας μεταλαμπάδευσε.

Η παρούσα εργασία δεν θα ήταν δυνατόν να πραγματοποιηθεί χωρίς την συμμετοχή του Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας και Γνωσιακής Νευροφυσιολογίας, κύριο Δήμο-Δημήτριο Μητσικώστα. Επομένως, θα ήταν παράλειψή μου να μην τον ευχαριστήσω θερμά για την δυνατότητα που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την παρούσα μελέτη και την προσπάθεια που κατέβαλε μαζί μου στην συλλογή του υλικού.

Επιπροσθέτως, ευχαριστώ την στατιστικολόγο μου, κυρία Εύη Δελιχά, για την διεκπεραίωση της στατιστικής επεξεργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συμφοιτητές μου, τα υποψήφια μέλη ΔΕΠ και τους συνεργάτες της Κλινικής Αντιμετώπισης Στοματοπροσωπικού Πόνου, για την αρμονική συνεργασία μας όλα αυτά τα χρόνια.

Τέλος, ευχαριστώ από καρδιάς την οικογένεια μου που με στήριξε και σε αυτό το βήμα μου, από την πρώτη στιγμή που αποφάσισα να δηλώσω υποψηφιότητα στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα. Η ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού μου δεν θα ήταν εφικτή χωρίς την αγάπη, την εμπύχωση και την στήριξη που μου παρέχουν απλόχερα όλα τα χρόνια της ζωής μου.

Περιεχόμενα

Στοματογναθικό Σύστημα.....	3
Κρανιογναθικές Διαταραχές.....	3
Πόνος.....	5
Στοματοπροσωπικός Πόνος.....	7
Αντιμετώπιση Κρανιογναθικών Διαταραχών.....	18
Κεφαλαλγίες.....	18
Ημικρανία.....	22
Κεφαλαλγία Τύπου Τάσεως.....	44
Συσχέτιση Κεφαλαλγίας και Κρανιογναθικών Διαταραχών.....	47
Σκοπός της έρευνας.....	50
Υλικό και Μέθοδος.....	50
Στατιστική Ανάλυση.....	52
Αποτελέσματα.....	52
Συζήτηση.....	59
Συμπεράσματα.....	71
Περίληψη.....	72
Abstract.....	73
Βιβλιογραφία.....	74

Στοματογναθικό Σύστημα (ΣΣ)

Το Στοματογναθικό Σύστημα (ΣΣ) είναι το σύνολο των ιστών και των οργάνων του προσώπου που πραγματοποιούν τις λειτουργίες της μάσησης, της κατάποσης, της αναπνοής και της φώνησης. Αποτελεί, επίσης, το κέντρο έκφρασης της ψυχοσύνθεσης του ατόμου. Το σκελετικό τμήμα του ΣΣ απαρτίζεται από τους κονδύλους και το σώμα της κάτω γνάθου, το πρόσθιο αρθρικό φύμα και την κροταφική γλήνη, τον διάρθριο δίσκο, τους συνδέσμους, τον αρθρικό θύλακο και τα δόντια, ενώ το λειτουργικό του τμήμα απαρτίζεται από τους μυς της κάτω γνάθου και της έκφρασης. Οι κινήσεις κατάσπασης, ανάσπασης, προολίσθησης, οπισθολίσθησης, πλαγιολίσθησης καθώς και ο συνδιασμός αυτών, συντελούνται από το λειτουργικό τμήμα του ΣΣ, μέσω της δραστηριοποίησης πληθώρας μασητήριων μυών, είτε συνεργικά είτε ανταγωνιστικά.

Κρανιογναθικές διαταραχές (ΚρΓΔ)

Σύμφωνα με τον ορισμό της Αμερικανικής Ακαδημίας Στοματοπροσωπικού Πόνου (AAOP: American Academy of Orofacial Pain), οι Κρανιογναθικές Διαταραχές (ΚρΓΔ) είναι ένας συλλεκτικός όρος που περιλαμβάνει νοσολογικές οντότητες, οι οποίες αφορούν το σύμπλεγμα των μασητήριων μυών, των κροταφογναθικών διαρθρώσεων (ΚΓΔ) και τα παρακείμενα ανατομικά τους μέρη. Αποτελούν την κύρια αιτία πρόκλησης Στοματοπροσωπικού Πόνου (ΣΤΠΠ) μη οδοντικής αιτιολογίας και εντάσσονται στο ευρύτερο πλαίσιο των μυοσκελετικών και ρευματολογικών παθήσεων. Με βάση πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία, 80-90% του ενήλικου πληθυσμού πάσχει από ΚρΓΔ.

Οι ΚρΓΔ διακρίνονται σε αμιγώς αρθρικές διαταραχές, αμιγώς μυϊκές διαταραχές και σε μικτού τύπου διαταραχές. Μάλιστα, σε σχετικά πρόσφατη μελέτη, αναφέρεται ότι σε ασθενείς με ΣΤΠΠ, το 8% εμφάνιζε αρθρικές διαταραχές, το 73% έπασχε από μυϊκά προβλήματα, ενώ το υπόλοιπο 19% εμφάνιζε μικτού τύπου διαταραχές.

Συνεπώς, ο όρος ΚρΓΔ περιγράφει ένα σύνολο αρθρικών και μυϊκών διαταραχών στην στοματοπροσωπική χώρα που χαρακτηρίζονται από:

- Πόνο.
- Ήχους από τις ΚΓΔ.
- Αφύσικη ή παρεκκλίνουσα πορεία της κάτω γνάθου.
- Περιορισμένο εύρος κίνησης της κάτω γνάθου και
- Κεφαλαλγίες.

Η αιτιολογία των ΚρΓΔ αποτελεί ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα ζητήματα στον οδοντιατρικό χώρο. Βάσει παλαιότερων απόψεων, η σύγκλιση δέσποζε ως ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας στην εμφάνισή τους. Με την πάροδο των χρόνων και έπειτα από πληθώρα μελετών, η θεωρία αυτή τείνει να καταρριφθεί, καθώς φαίνεται να μην υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ σύγκλισης και ΚρΓΔ. Μάλιστα οι Carlsson, Δρούκας και Τζάκης,

το 2011, καταλήγουν ότι η βαρύτητα της συγκλεισιακής δυσαρμονίας δεν είναι ανάλογη της βαρύτητας των ΚρΓΔ.

Τα νεότερα δεδομένα προτάσσουν την θεωρία της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας στην εμφάνιση ΚρΓΔ, καθώς φαίνεται πως δεν οφείλονται σε μια και μοναδική αιτία. Ο Okesson το 2008 απέδειξε ότι η διαφορική διάγνωση είναι ύψιστης σημασίας στην περίπτωση των ΚρΓΔ, διότι αποτελούν ένα συγκερασμό δομικών και λειτουργικών διαταραχών. Επομένως, καθιστάται απαραίτητη η διαφοροδιάγνωσή τους από νευρογενή, ψυχογενή, αγγειακό και οδοντικό ΣΤΠΠ. Η ετερογενής προέλευση αυτών των διαταραχών επιβεβαιώνεται από διάφορους ερευνητές (DeBoever 1979, DeBoever-J et Carlsson 1994, Carlsson et al. 2011).

Οι κύριοι παράγοντες πρόκλησης ΚρΓΔ κατατάσσονται σε τρεις βασικές ομάδες:

- i. Ανατομικοί (π.χ. η σύγκλειση, η μη αποδεκτή προσθετική αποκατάσταση και η υπερκινητικότητα των ΚΓΔ).
- ii. Νευρομυϊκοί (π.χ. βρυγμός και παραλειτουργικές έξεις).
- iii. Ψυχολογικοί (π.χ. αγχώδεις διαταραχές, συναισθηματικές διαταραχές και προβλήματα προσωπικότητας). Οι ψυχολογικοί αιτιολογικοί παράγοντες προκαλούν αυξημένη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και, κατά συνέπεια, οδηγούν σε μυϊκή υπερλειτουργία και κόπωση (Green&Marbach 1982).

Μια άλλη κατάταξη των αιτιολογικών παραγόντων των ΚρΓΔ, γίνεται με βάση την επίδρασή τους στο πρόβλημα. Συνεπώς, χωρίζονται σε :

- i. Δεσπόζοντες: είναι οι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα εκδήλωσης ΚρΓΔ.
 - Συστηματικοί (βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό, αυτοάνοσα νοσήματα).
 - Ψυχολογικοί (χαρακτήρας, συμπεριφορά, προσωπικότητα).
 - Δομικοί (σύγκλειση, απώλειες οδοντικών επαφών).
- ii. Εναρκτήριοι: είναι οι παράγοντες που ευθύνονται για την εκδήλωση της δυσλειτουργίας.
 - Τραύμα.
 - Παραλειτουργικές έξεις.
 - Υπερφόρτιση του ΣΣ.
- iii. Διηνεκείς ή συνεχείς: είναι οι παράγοντες που εμπλέκονται συνεχώς και δυσχεραίνουν την αντιμετώπιση των ΚρΓΔ.
 - Μεταβολικά προβλήματα.
 - Ψυχοκοινωνικά προβλήματα.
 - Μηχανική και μυϊκή υπερφόρτιση.

Οι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν ΚρΓΔ, χωρίζονται επίσης σε ενδογενείς και εξωγενείς.

i. Ενδογενείς : είναι οι κεντρικοί και τοπικοί παράγοντες που προκαλούν μυϊκή υπερλειτουργία.

ii. Εξωγενείς : είναι εξωτερικοί παράγοντες όπως π.χ. τραύμα, μετεγχειρητικές επιπλοκές, ιατρογενείς παράγοντες.

Αξίζει να αναφερθεί ότι, αν και η σύγκλιση δεν αναγνωρίζεται πλέον ως ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας στην εμφάνιση ΚρΓΔ, θα πρέπει ωστόσο να αξιολογείται σε κάθε ασθενή (Okeson 2008, Carlsson et al. 2011). Η απώλεια δοντιών έχει ως αποτέλεσμα την υπερέκφυση, μετακίνηση και απόκλιση των εναπομείνοντων προκαλώντας έτσι συγκλεισιακή δυσαρμονία. Συγκλεισιακές παρεμβολές και πρόωρες επαφές προκαλούνται και από συγγενείς ή επίκτητες οδοντοσκελετικές ανωμαλίες καθώς και από ιατρογενή αίτια (π.χ. κακότεχνες προσθετικές αποκαταστάσεις). Κατά συνέπεια, προκαλείται υπερφόρτιση των ΚΓΔ, με αποτέλεσμα την εμφάνιση δυσλειτουργίας στο ΣΣ.

Η ψυχολογική θεωρία αναφέρει πως συναισθηματικές διαταραχές προκαλούν την υιοθέτηση παραλειτουργικών έξεων και κόπωση των μασητήριων μυών, λόγω υπερλειτουργίας.

Η νευρομυϊκή θεωρία υποστηρίζει πως παραλειτουργικές έξεις, όπως ο βρυγμός, η απομύζηση δακτύλων και παρειάς, το δάγκωμα χειλέων και η ετερόπλευρη μάσηση, επιβαρύνουν τις ΚΓΔ, συμβάλλοντας έτσι στην εμφάνιση δυσλειτουργίας.

Πόνος

Σύμφωνα με τον πιο πρόσφατο ορισμό του IASP (International Association for the Study of Pain 1986), ο πόνος ορίζεται ως μια *δυσάρεστη αίσθηση ή συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή δυναμική βλάβη των ιστών ή με την λεπτομερή περιγραφή μιας τέτοιας βλάβης*. Ο πόνος είναι μια προσωπική εμπειρία και ένα σύνθετο φαινόμενο που μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους φυσιολογικούς, κοινωνικοπολιτιστικούς και βιολογικούς παράγοντες και απαιτεί ολιστική προσέγγιση του ασθενή.

Ο πόνος ταξινομείται σε τρεις βασικές κατηγορίες:

- Αλγαισθητικός.
- Νευροπαθητικός.
- Ψυχογενής.

Ο Αλγαισθητικός πόνος (Nociceptive pain) αφορά, συνήθως, συγκεκριμένη ιστική βλάβη των περιφερικών ιστών και αποτελεί την φυσιολογική αντίδραση του οργανισμού σε ένα πραγματικά επώδυνο ερέθισμα. Το ερέθισμα γίνεται αντιληπτό μέσω της διαδικασίας της αλγαισθησίας (nociception), η οποία περιλαμβάνει τέσσερις βασικές λειτουργίες:

- i. Μετατροπή : η διαδικασία μετατροπής των επώδυνων ερεθισμάτων σε ηλεκτρική δραστηριότητα στους αλγοϋποδοχείς , δηλαδή στις τελικές απολήξεις των αισθητικών νευρώνων.
- ii. Μεταβίβαση: η διαδικασία μεταβίβασης των προαναφερθέντων ηλεκτρικών ώσεων, μέσω
 - των πρωτογενών, προσαγωγών αισθητικών νευρώνων, στον νωτιαίο μυελό.
 - των ανιόντων οδών στον νωτιαίο μυελό, στο εγκεφαλικό στέλεχος και στον θάλαμο.
 - των θαλαμοφλοιωδών προβολών, στον εγκεφαλικό φλοιό.
- iii. Τροποποίηση : η διαδικασία της αγωγής και αναστολής του ερεθίσματος, μέσω νευροδιαβιβαστών, από τον εγκέφαλο προς τον νωτιαίο μυελό. Οι νευροδιαβιβαστές είναι διεγερτικοί (π.χ. πεπτίδια όπως το σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης- CGRP, πουρίνες και αμινοξέα) ή ανασταλτικοί (π.χ. σεροτονίνη, νορεπινεφρίνη, ενδογενή οπιοειδή, γ-αμινοβουτυρικό οξύ- GABA).
- iv. Αντίληψη: η διαδικασία μέσω της οποίας επιδρούν οι παραπάνω διαδικασίες με την εκάστοτε ψυχοσύνθεση του ατόμου, ώστε να γίνει υποκειμενικά αντιληπτός ο πόνος.

Ο Νευροπαθητικός πόνος (Neuropathic pain) είναι ο χρόνιος πόνος που προκύπτει μετά από βλάβη ή τραυματισμό του νεύρου. Η έναρξή του μπορεί να καθυστερεί του τραυματισμού και μπορεί να προκαλεί διαταραχή της αισθητικότητας στην περιοχή. Άλλα συνήθη χαρακτηριστικά του είναι η αίσθηση καύσου, το παροξυσμικό «τίμπημα», τα οξέα επεισόδια, η παραισθησία, η αλλοδυνία (πόνος σε φυσιολογικά μη επώδυνο ερέθισμα), η υπεραλγησία (αυξημένη αντίδραση σε επώδυνο ερέθισμα), η δυσαισθησία (δυσάρεστη αίσθηση, π.χ. «κάψιμο», «σουβλιά») και η υπερλειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Οι συχνότερες μορφές νευροπαθητικού πόνου είναι η νευραλγία τριδύμου, η άτυπη οδονταλγία, η μεθερπητική νευραλγία, η ιδιοπαθής καυσαλγία του στόματος, το σύνδρομο επώδυνης περιοχής και η νευροπάθεια τραυματικής αιτιολογίας.

Περιφερική ευαισθητοποίηση

Ως περιφερική ευαισθητοποίηση καλείται η αυξημένη διεγερσιμότητα των αλγοϋποδοχέων που οφείλεται στην δράση των χημικών μεσολαβητών της φλεγμονής. Τα θετικά της χαρακτηριστικά είναι ότι αποτελεί προειδοποίηση για την ιστική βλάβη καθώς και ότι συμβάλει στην προστασία των ήδη τραυματισμένων ιστών από περαιτέρω τραυματισμό. Προκαλείται από την έκκριση νευροχημικών ουσιών από τις νευρικές απολήξεις. Τέτοιες ουσίες είναι η ουσία P, η καλσιτονίνη και η σωματοστατίνη. Συγκεκριμένα, η ουσία P δρά στα αιμοπετάλια, στα μακροφάγα και στα μαστοκύτταρα και προκαλεί την απελευθέρωση στοιχείων φλεγμονής (σεροτονίνη, ισταμίνη, κυτοκίνες, βραδυκινίνες). Η διαδικασία αυτή προκαλεί τοπική αύξηση της θερμοκρασίας, ερυθρότητα και οίδημα και ονομάζεται νευρογενής φλεγμονή, διότι επάγεται από τα ίδια τα νευρικά κύτταρα.

Κεντρική ευαισθητοποίηση

Η κεντρική ευαισθητοποίηση προκαλείται από τον συνεχή ερεθισμό των νευρώνων στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού (NM). Οι C ίνες δραστηριοποιούνται περισσότερο, με

αποτέλεσμα την αυξημένη αντίληψη του πόνου και την αυξημένη συχνότητα εκπόλωσης. Το αποτέλεσμα αυτής της διεργασίας είναι η εμφάνιση αναστρέψιμου χρόνιου πόνου.

Η θεωρία της «πύλης» του πόνου

Σύμφωνα με τους Meltzack και Wall το 1965, οι Αδ και C ίνες ενεργοποιούν τους διαβιβαστικούς νευρώνες του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού, που με τη σειρά τους μεταφέρουν το ερέθισμα σε ανώτερα κέντρα του ΚΝΣ. Η μεταβίβαση του επώδυνου ερεθίσματος παρεμποδίζεται από την δραστηριοποίηση των Αβ ινών, οι οποίες κλείνουν την «πύλη» του πόνου. Σύγχρονες θεωρίες υποστηρίζουν ότι ένα επώδυνο ερέθισμα προκαλεί την έκκριση νευροδιαβιβαστών από τις C και Αδ ίνες, όπως η ουσία P, με αποτέλεσμα την μεταβίβαση του ερεθίσματος σε ανώτερα κέντρα. Διάμεσοι νευρώνες μπορεί να τροποποιήσουν την έκκριση νευροδιαβιβαστών, μέσω της δράσης ανασταλτικών προσυναπτικών υποδοχέων (π.χ. εγκεφαλίνες). Στην θεωρία αυτή βασίζεται ο βελονισμός και κατά τον ίδιο μηχανισμό δρουν και τα ενδογενή οπιοειδή.

Στοματοπροσωπικός πόνος (ΣΤΠΠ)

Ο στοματοπροσωπικός πόνος είναι ο πόνος που συνδέεται, άμεσα ή έμμεσα, με τους σκληρούς και μαλακούς ιστούς της κεφαλής, του προσώπου και του τραχήλου και εκδηλώνεται με τη μορφή:

- Κεφαλαλγίας.
- Μυοσκελετικού πόνου.
- Οδοντικού πόνου.
- Νευρογενούς πόνου.
- Ψυχογενούς πόνου.
- Σοβαρότερες μορφές πόνου, π.χ. καρκινικού πόνου.

Ο ΣΤΠΠ είναι ένα από τα πιο συχνά συμπτώματα ασθενών με ΚρΓΔ και ο συχνότερος λόγος για τον οποίο οι πάσχοντες αναζητούν βοήθεια. Εντοπίζεται στους μαστήριους μυς, τις ΚΓΔ και σε άλλα ανατομικά μέρη της περιοχής. Επομένως, η διαφορική διάγνωση καθίσταται αναγκαία.

Ο ΣΤΠΠ περιλαμβάνει τις εξής διαταραχές, ετερογενούς προέλευσης :

- Πόνος οδοντικής αιτιολογίας.
- ΚρΓΔ.
- Ωτορινολαρυγγολογικές παθήσεις.
- Νευραλγίες.
- Κεφαλαλγίες.
- Ιδιοπαθής πόνος.

Ο πόνος οδοντικής αιτιολογίας ταξινομείται στις εξής κατηγορίες:

- Οδοντικός πόνος: διακρίνεται σε οδοντινικό και πολφικό πόνο και οφείλεται σε φλεγμονή του πολφικού θαλάμου ή στην διέγερση νευρικών απολήξεων.
- Περιακρορριζικός πόνος.
- Περιοδοντικός πόνος: οφείλεται σε διέγερση των νευρικών απολήξεων της περιοδοντικής μεμβράνης λόγω φλεγμονής (ιατρογενής, τραύμα κλπ), πρόωρης επαφής ή περιοδοντικής νόσου.
- Αεροδονταλγία.

Η διαφορική διάγνωση είναι ακόμη πιο πολύπλοκη σε περιπτώσεις που ο πόνος δεν έχει πολφική αιτιολογία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο πόνος μπορεί να οφείλεται σε γενικές νόσους, σε φλεγμονή των ιγμορείων άντρων ή ακόμη και σε περιακρορριζικές βλάβες μη πολφικής αιτιολογίας. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιου πόνου είναι τα εξής:

- ❖ Πόνος που επιμένει σε ένα δόντι το οποίο δεν παρουσιάζει ακτινογραφική ή κλινική βλάβη.
- ❖ Πόνος σε δόντια με θετική δοκιμασία ζωτικότητας του πολφού.
- ❖ Πόνος που δεν υποχωρεί μετά από αναισθησία της περιοχής.
- ❖ Πόνος που δεν υποχωρεί μετά από την ενδοδοντική θεραπεία του δοντιού.

Οι **ΚρΓΔ** αποτελούν έναν συλλεκτικό όρο, όπως προαναφέρθηκε, που αφορά νευρομυϊκές διαταραχές, ενδαρθρικές διαταραχές και κεφαλαλγίες.

Οι **νευρομυϊκές** διαταραχές διακρίνονται στις παρακάτω κατηγορίες;

- **Μυαλγία.**
 Ως μυαλγία, ορίζεται ο εντοπισμένος, σαφής μυϊκός πόνος που προέρχεται από τους μυς, τους τένοντες και τις μυϊκές περιτονίες.
 Τα συχνότερα αίτια της μυαλγίας είναι η επιμήκυνση του μυ, η απότομη και παρατεταμένη σύσπασή του, η ισχαιμία, το τραύμα και η φλεγμονή.
 Ο πόνος χαρακτηρίζεται ως αμβλύς, βύθιος, πιεστικός, συνεχής ή διακοπτόμενος και η εντόπισή του προσδιορίζεται στην κλινική εξέταση, κατά την ψηλάφηση.
 Η κλινική εικόνα ασθενών με μυαλγία χαρακτηρίζεται από πόνο και δυσκολία στις κινήσεις της κάτω γνάθου, μειωμένο εύρος κίνησης της κάτω γνάθου, ελαττωμένη μέγιστη διάνοιξη, μυϊκή αδυναμία ή ακόμη και μυϊκό οίδημα.
 Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τον μυοπεριτονιακό πόνο και την μυσσίτιδα.
 Η χρήση τοπικού αναισθητικού, άνευ αγγειοσυσπαστικού, προσφέρει σημαντική βοήθεια στην διαφοροδιάγνωση μεταξύ μυϊκού και ενδαρθρικού πόνου, σε περιπτώσεις που το ιστορικό και η κλινική εξέταση είναι ιδιαίτερα περιπλεγμένα. Σε περιπτώσεις μυαλγίας, η τοπική αναισθησία ανακουφίζει τον ασθενή, για όσο διαρκεί η δράση της.
 Για την αντιμετώπισή της, χορηγούνται αναλγητικά φάρμακα και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, καθώς επίσης συνιστάται η αποφυγή ακραίων κινήσεων της γνάθου, σκληρών τροφίμων και παραλειτουργικών έξεων. Οι τοπικές μαλάξεις στον μυ και η τοπική εφαρμογή θερμών επιθεμάτων, λειτουργούν ανακουφιστικά. Σε περιπτώσεις όπου διαπιστώνεται αιτιολογική συσχέτιση της μυαλγίας με κάποια

παραλειτουργική έξη (π.χ. βρυγμό), κρίνεται απαραίτητη η διακοπή της και η κατασκευή ενδοστοματικής συσκευής σταθεροποίησης ή υποστήριξης.

➤ Μυοπεριτονιακός πόνος.

Ως μυοπεριτονιακός πόνος, ορίζεται μια περιφερική, επώδυνη, μυϊκή διαταραχή που συνοδεύεται από περιοχές υπερευαισθησίας, γνωστές ως πυροδοτικά σημεία πόνου ή ζώνες διέγερσης ή σημεία σκανδάλης (trigger points).

Χαρακτηρίζεται ως συνεχής ή διακοπτόμενος πόνος που αυξάνεται σε ένταση κατά τις κινήσεις της κάτω γνάθου και εντοπίζεται σε μυς ή σε περιοχές που επηρεάζονται από ζώνες διέγερσης.

Οι ζώνες διέγερσης είναι κινητικές μονάδες των μυών της περιοχής, έκτασης 2-5 χιλ., οι οποίες εντοπίζονται στην μάζα του μυός, στα περιτονιακά έλυτρα και στους τένοντες, συνήθως στην περιοχή της νευρομυϊκής σύναψης. Οι ζώνες αυτές βρίσκονται σε σύσπαση, προκαλώντας έτσι αντανακλαστικό πόνο κατά την ψηλάφησή τους. Ο αντανακλαστικός πόνος περιορίζεται στην μάζα του μυός ή προβάλλει και σε πιο απομακρυσμένα σημεία.

Οι πάσχοντες μυς βρίσκονται, συνήθως, σε βράχυνση και η προσπάθεια έκτασής τους είναι επώδυνη. Συνεπώς, οι ασθενείς υιοθετούν μια έκκεντρη, συνήθως, ανακουφιστική θέση της κάτω γνάθου, γεγονός το οποίο επιτείνει το πρόβλημα, πολλαπλασιάζει τις ζώνες διέγερσης στον ίδιο μυ ή επεκτείνει τα σημεία πυροδότησης και σε γειτονικούς μυς.

Τα σημεία πυροδότησης είναι λανθάνοντα ή ενεργά, προκαλώντας πόνο αυτόματα ή κατά τις κινήσεις της κάτω γνάθου. Τα λανθάνοντα σημεία προκαλούν περιορισμό στο εύρος της κίνησης της γνάθου, αλλά παραμένουν ανώδυνα και ενεργοποιούνται από ερεθίσματα όπως η μυϊκή κόπωση, η ψύξη κ.λ.π.

Η κλινική εικόνα ασθενών με μυοπεριτονιακό άλγος χαρακτηρίζεται από συνεχή ή διακοπτόμενο συσφικτικό πόνο, με μετακινούμενα σημεία ευαισθησίας κατά την ψηλάφηση, αντανακλαστικό πόνο και περιορισμένο εύρος κινήσεων της κάτω γνάθου.

Τα συνηθέστερα αίτια αυτής της διαταραχής ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες:

- ❖ Ψυχολογικά, τα οποία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την μετάβαση του οξέος πόνου σε χρόνια.
- ❖ Βλαπτικές συνήθειες, παραλειτουργικές έξεις (π.χ. βρυγμός).
- ❖ Διαταραχές του ύπνου.
- ❖ Εξάρτηση από ουσίες, φάρμακα, αλκοόλ.
- ❖ Έλλειψη άσκησης και μυοσκελετικοί πόνοι (σε πλάτη, αυχένα, σπονδυλική στήλη).
- ❖ Κεφαλαλγίες ημικρανικού τύπου.
- ❖ Έλκος στομάχου και νευρικό άσθμα.

Οι ζώνες διέγερσης έχουν συσχετισθεί με:

- ❖ Τοπικές ή συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις (π.χ. ιοί, βακτήρια).
- ❖ Αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος, σκληροδερμία, ρευματοειδής αρθρίτιδα).

- ❖ Έλλειψη βιταμινών (B12, B6, B1).
- ❖ Αλκοολισμός.
- ❖ Μυϊκή υπερλειτουργία ή, αντίθετα, μυϊκή αδράνεια.

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ μυοπεριτονιακού πόνου και μυοσίτιδας, οστεοαρθρίτιδας, ινομυαλγίας και νεοπλασμάτων, καθιστάται αναγκαία.

Η αντιμετώπισή του συνίσταται στην λήψη μαλακής τροφής, στην αποφυγή ακραίων κινήσεων της κάτω γνάθου, στην άρση των παραλειτουργικών έξεων, στην αντιμετώπιση των διαταραχών του ύπνου, στην εξάλειψη του άγχους και του stress καθώς και στην κατασκευή ενδοστοματικής συσκευής σταθεροποίησης, όποτε αυτό κρίνεται απαραίτητο. Επιπλέον, ενθαρρυντικά αποτελέσματα επιφέρει και η κατάλληλη κινησιοθεραπεία, μέσω της οποίας γίνεται παθητική και ενεργητική έκταση του πάσχοντος μυός, με στόχο την καλύτερη αιμάτωσή του, την μείωση των φορτίων, την αποκατάσταση του φυσιολογικού μήκους του και την επαναφορά της ομαλής λειτουργίας της κάτω γνάθου. Απαραίτητη κρίνεται και η καταστολή των σημείων διέγερσης (trigger points) μέσω της χρήσης διαδερμικών ηλεκτρικών ώσεων (TENS). Για τον σκοπό αυτό, συνιστάται και η εφαρμογή έντονης πίεσης τοπικά για 20-30 δευτερόλεπτα, καθώς και η έγχυση τοπικού αναισθητικού, άνευ αγγειοσπαστικού. Αναισθητικό εκλογής θεωρείται η λιδοκαΐνη 0,25% λόγω της μειωμένης τοξικότητάς της και της άμεσης αναλγητικής της δράση 10-15 λεπτά μετά την έγχυση.

➤ Μυϊκή σύσπαση (βράχυνση).

Η χρόνια μείωση του εύρους κίνησης της κάτω γνάθου και η αντίσταση στην παθητική έκτασή της, προκαλούν μεταβολές στις κινητικές ίνες του μυός, με αποτέλεσμα την πρόκληση μυϊκής σύσπασης. Πρόκειται για μια ανώδυνη κατάσταση, η οποία μεταπίπτει σε επώδυνη κατά την προσπάθεια έκτασης του μυ. Στην διαφορική διάγνωση εντάσσονται παθήσεις όπως η αγκύλωση της ΚΓΔ και η υπερτροφία της κορωνοειδούς απόφυσης.

Η αντιμετώπισή της περιλαμβάνει ασκήσεις κινησιοθεραπείας, με σκοπό την παθητική και ενεργητική έκταση του μυ, πέραν του λειτουργικού του μήκους, καθώς και την χρήση υπερήχων. Σε περιπτώσεις που η μυϊκή βράχυνση επιμένει, χρησιμοποιείται, συμπληρωματικά, ενδοστοματικός νάρθηκας σταθεροποίησης.

➤ Μυϊκός σπασμός.

Ο μυϊκός σπασμός περιγράφεται ως ακούσια σύσπαση του μυ και χαρακτηρίζεται από πόνο και αφύσικη πορεία της κάτω γνάθου κατά τις κινήσεις.

Η παρατεταμένη μυϊκή ακινητοποίηση, οι παραλειτουργικές έξεις (π.χ. βρυγμός), το τραύμα, η μυϊκή υπερλειτουργία, το έντονο stress και η υπερένταση, καθώς και ο συνεχής πόνος ενός άλλου κοντινού ή απομακρυσμένου σημείου (π.χ. αυχενικός πόνος), έχουν ενοχοποιηθεί ως οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες για την εμφάνιση σπασμού.

Οι πάσχοντες αναφέρουν αιφνίδιο και επώδυνο περιορισμό του μήκους του μυός, ο οποίος διαπιστώνεται και κατά την κλινική εξέταση. Η κλινική εικόνα των ασθενών χαρακτηρίζεται από σαφώς εντοπισμένο πόνο στην πάσχουσα μυϊκή περιοχή,

δυσκολία κατά τις λειτουργικές κινήσεις της κάτω γνάθου, μειωμένη διάνοιξη, απότομη μεταβολή της σύγκλεισης, μυϊκή ακαμψία και σύσπαση του πάσχοντος μυ καθώς και αυξημένη ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα.

Η διαφορική διάγνωση συμπεριλαμβάνει την μυοσίτιδα, την μυαλγία, κακοήθη νεοπλασμάτα, την πρόσθια μετατόπιση του διάρθριου δίσκου χωρίς επαναφορά, την συστηματική πολυαρθρίτιδα και την αγκύλωση της κάτω γνάθου.

Η αντιμετώπιση του μυϊκού σπασμού περιλαμβάνει την εφαρμογή μαλάξεων στο μυ, σε συνδιασμό με την κατάλληλη κινησιοθεραπεία, εις τρόπον ώστε να επανέλθει η ομαλή λειτουργία και έκταση του μυ. Για την ομαλή διεξαγωγή των ασκήσεων κινησιοθεραπείας, χρησιμοποιείται συχνά τοπικό αναισθητικό λιδοκαΐνης 2% χωρίς αγγειοσυσπαστικό.

➤ Μυοσίτις.

Μυοσίτις καλείται η φλεγμονή του μυός ως αποτέλεσμα τοπικής μόλυνσης ή τραυματισμού ή δευτεροπαθώς μετά από φλεγμονή ή μετεγχειρητικά. Τα συνηθέστερα αίτια της μυοσίτιδας είναι ο οξύς τραυματισμός του μυός, οι λοιμώξεις άλλων ανατομικών περιοχών που επεκτείνονται ως την μάζα του μυ και η μυϊκή κάκωση. Παρατηρείται, συνήθως, μετά από παρατεταμένη διάνοιξη του στόματος, μετά από υπερλειτουργία και μυϊκή κόπωση (π.χ. παραλειτουργικές έξεις όπως ο βρυγμός, παρατεταμένη μάσηση), έπειτα από τραυματισμό του προσώπου, μετά από ιατρογενή αίτια (π.χ. τραυματισμός του μυ μετά από αναισθησία) καθώς επίσης συνδέεται με έντονες ψυχολογικές διακυμάνσεις (έντονο stress).

Η κλινική εικόνα ασθενών που πάσχουν από μυοσίτιδα χαρακτηρίζεται από στοιχεία φλεγμονής του μυ, όπως η ερυθρότητα, το οίδημα, η διόγκωση, ο έντονος και συνεχής πόνος, η αύξηση της θερμοκρασίας και το ελαττωμένο άνοιγμα του στόματος. Από το ιστορικό αυτών των ασθενών, προκύπτει συνήθως τραυματισμός ή φλεγμονή στην περιοχή.

Η νόσος ταυτοποιείται εργαστηριακά μέσω των αυξημένων επιπέδων παραγόντων φλεγμονής και ενζύμων στον ορό.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την μυαλγία και τον μωπεριτονιακό πόνο. Η αντιμετώπισή της περιλαμβάνει την άρση των αιτιολογικών παραγόντων, της φλεγμονής και της μόλυνσης, μέσω κρίτων επιθεμάτων, αντιβιοτικών και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, κατά περίπτωση. Συστήνεται, επίσης, μαλακή διατροφή και αποφυγή ακραίων οριακών κινήσεων της κάτω γνάθου. Η εφαρμογή κατάλληλων ασκήσεων κινησιοθεραπείας, δίνεται με σκοπό την ανάκτηση της φυσιολογικής λειτουργίας του ΣΣ.

➤ Τρισμός.

Ο τρισμός είναι ο αιφνίδιος μυϊκός σπασμός που οφείλεται σε τραυματισμό των μυϊκών ινών από ιατρογενή συμβάματα (π.χ. έμπαρση της βελόνας ή εξαγωγή τρίτου γομφίου) είτε σε φλεγμονή ή λοίμωξη που προκαλούν αιμάτωμα στην περιοχή. Συνοδεύεται από πόνο και αιφνίδιο περιορισμό των κινήσεων της κάτω γνάθου. Οι κινήσεις οι οποίες επηρεάζονται είναι κυρίως η μέγιστη διάνοιξη, ενώ οι πλαγιολισθήσεις συνήθως εκτελούνται φυσιολογικά. Συνήθως εμφανίζεται μετά το πέρας της αναισθησίας και διαρκεί 2-4 μήνες.

Σε πρώτη φάση, ο ασθενής θα πρέπει να καθυστερείται και να ενημερώνεται για την φύση του προβλήματος. Όταν συνυπάρχει τοπική λοίμωξη στην περιοχή, η αντιμετώπισή του περιλαμβάνει την χορήγηση αντιβίωσης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Επιπλέον, συστήνονται μαλακή δίαιτα, ασκήσεις κινησιοθεραπείας, μαλάξεις στους μαστητήριους μυς και οδηγίες στοματικής υγιεινής.

Οι **ενδοαρθρικές** διαταραχές διακρίνονται στις εξής κατηγορίες :

- Διαταραχή της ομαλής λειτουργικότητας.
Πρόκειται για ανώδυνο, ελλιπή συντονισμό των κινήσεων της κάτω γνάθου. Η κατάσταση αυτή προκαλεί παρεκκλίνουσα πορεία των κινήσεων της κάτω γνάθου και ελαφρές παρεμβολές και συνοδεύεται από ήχους από τις ΚΓΔ, κατά την κίνηση της γνάθου.
- Πρόσθια μετατόπιση του διάρθριου δίσκου, με επαναφορά.
Πρόκειται για μια, συνήθως, ανώδυνη κατάσταση, όπου ο διάρθριος δίσκος μετακινείται κατά τις κινήσεις της κάτω γνάθου, παράγοντας ήχο «κλίκινγκ». Η κινητικότητα της κάτω γνάθου δεν επηρεάζεται. Είναι μια συχνή πάθηση η οποία ενδέχεται να διαφεύγει της απαιτούμενης προσοχής, από τον θεράποντα. Μάλιστα, σε ποσοστό 30% δεν γίνεται αντιληπτό ούτε από τους ίδιους τους πάσχοντες.
- Πρόσθια μετατόπιση του διάρθριου δίσκου, χωρίς επαναφορά.
Η πρόσθια μετατόπιση του δίσκου χωρίς επαναφορά, διακρίνεται σε οξεία και χρόνια.
Στην περίπτωση της οξείας, ο ασθενής αναφέρει αιφνίδια μειωμένη διάνοιξη, που συνοδεύεται συνήθως από πόνο, οφειλόμενο στην πίεση που δέχεται η δίστοιβη ζώνη. Από το ιστορικό προκύπτει η ύπαρξη ήχων "κλίκινγκ" από τις ΚΓΔ. Η παρούσα κλινική κατάσταση του ασθενή, χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη διάνοιξη (λιγότερο από 35χιλ.) και ελαττωμένο εύρος πλαγιολισθήσεων και προολίσθησης (λιγότερο από 7 χιλ.).
Η χρόνια μετατόπιση του διάρθριου δίσκου χαρακτηρίζεται από σχεδόν φυσιολογική τιμή μέγιστης διάνοιξης και αναφερόμενο ιστορικό οξέος «κλειδώματος» της κάτω γνάθου. Η παρούσα κλινική κατάσταση περιλαμβάνει περιορισμένη κινητικότητα της κάτω γνάθου και μετατόπισή της προς την πάσχουσα πλευρά. Στα πλαίσια της αντιμετώπισης, συστήνεται η εφαρμογή ασκήσεων κινησιοθεραπείας με σκοπό την πρόληψη περαιτέρω καταστροφής του ΣΣ (π.χ. αγκύλωση της κάτω γνάθου, μυϊκή βράχυνση κ.λ.π.) και την επανατοποθέτηση του διάρθριου δίσκου στη φυσιολογική του θέση ανάμεσα σε κόνδυλο και κροταφική γλήνη. Η άσκηση εκλογής είναι η άσκηση της υποβοηθούμενης κατάσπασης, κατά την οποία ο ασθενής τοποθετεί τους δείκτες του πίσω από τα τελευταία, κάτω, οπίσθια δόντια και τους αντίχειρες στην γωνία της κάτω γνάθου και «τραβά» την κάτω γνάθο προς τα κάτω για 10 δευτερόλεπτα.

Σκοπός της άσκησης είναι η δημιουργία του απαραίτητου χώρου ενδαρθρικά ώστε να «επιστρέψει» ο διάρθριος δίσκος στην φυσιολογική του θέση εντός της γλήνης και η ανάκτηση της ελαστικότητας των ανατομικών στοιχείων της άρθρωσης (δίστοιβης ζώνης, συνδέσμων κ.λ.π.) ώστε να ανακτηθεί η ομαλή λειτουργία του ΣΣ.

- Προσκόλληση του διάρθριου δίσκου.
Πρόκειται για απότομη, μειωμένη διάνοιξη (λιγότερο από 25χιλ.), η οποία ανατάσσεται με την αποκόλληση του διάρθριου δίσκου από την κροταφική γλήνη.
- Υπεξάρθρωμα.
Πρόκειται για δυσκολία κλεισίματος του στόματος, εξαιτίας της πρόσθιας θέσης του κονδύλου μπροστά από το πρόσθιο αρθρικό φύμα. Συνήθως, παράγεται ήχος «κλίκινγκ» κατά την προσπάθεια ανάσπασης της κάτω γνάθου.

Οι ενδαρθρικές διαταραχές χωρίζονται, επίσης, σε φλεγμονώδεις και μη **αρθρίτιδες**.

Οι ΜΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

- Αρθραλγία.
Είναι η κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής αναφέρει εντοπισμένο πόνο στην περιοχή των ΚΓΔ, ο οποίος διαπιστώνεται από τον κλινικό κατά την ψηλάφηση των αρθρώσεων. Ο πόνος επιτείνεται με τις λειτουργικές κινήσεις της κάτω γνάθου και εμποδίζει, συνήθως, τον ασθενή να φέρει την γνάθο σε θέση μέγιστης κατάσπασης.
- Οστεοαρθρίτιδα.
Η οστεοαρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από μεταβολές στις οστικές επιφάνειες των ανατομικών στοιχείων της άρθρωσης, οι οποίες διαπιστώνονται ακτινογραφικά, και παραγωγή ερπυστικών, κριγμώνων ήχων κατά τις κινήσεις της κάτω γνάθου. Στην μη φλεγμονώδη φάση της, είναι ανώδυνη και η λειτουργικότητα του ΣΣ παραμένει ομαλή. Αντίθετα, στις περιπτώσεις που μεταβαίνει σε φλεγμονώδη κατάσταση, γίνεται επώδυνη και περιορίζει τις κινήσεις του στόματος.
- Οστεοάρθρωση.
Η οστεοάρθρωση αφορά αλλοιώσεις σε μαλακούς και σκληρούς ιστούς της κροταφογναθικής διάρθρωσης, οι οποίες τεκμηριώνονται ακτινογραφικά. Κλινικά παρατηρούνται ερπυστικοί ήχοι κατά τις κινήσεις της γνάθου, χωρίς πόνο και χωρίς περιορισμό του εύρους των κινήσεων. Σε περιόδους οξείας φάσης, εκδηλώνεται πόνος και περιορισμός των κινήσεων. Τα αίτια είναι κυρίως μηχανικά, επομένως η αντιμετώπιση στοχεύει στην εξάλειψη ή μείωση των φορτίων που μεταφέρονται στις ΚΓΔ.

Οι ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

Οι φλεγμονώδεις αρθρίτιδες που προσβάλλουν την ΚΓΔ, αποτελούν μια ετερογενή ομάδα με ποικιλία κλινικών, εργαστηριακών και ακτινογραφικών ευρημάτων και διαφορετική αιτιοπαθογένεια. Προσβάλλουν τις ΚΓΔ σε ποσοστό έως και 80% και παρουσιάζουν τα εξής κοινά κλινικά σημεία και συμπτώματα.

- Πόνο στις ΚΓΔ, σε θέση ανάπαυσης και κατά τις λειτουργικές κινήσεις της γνάθου.
- Μειωμένο εύρος κινήσεων της γνάθου.
- Αίσθημα κόπωσης στους μυς.
- Ευαισθησία στους μασητήριους μυς και στις ΚΓΔ, κατά την ψηλάφηση.
- Κριγμώδεις ήχους.
- Αλλαγές στην σύγκλιση των δοντιών, σε οξέα επεισόδια (π.χ. πρόσθια ανεωγμένη δήξη).

Τα κυριότερα ακτινογραφικά ευρήματα αυτών των παθήσεων, είναι:

- Οστικές, δομικές αλλοιώσεις των σκελετικών στοιχείων της ΚΓΔ, διάβρωση και σκλήρυνση.
- Ενδοοστικές κύστες.
- Ανάπτυξη οστεοφυτικών εξεργασιών.

Συνοψίζοντας, πρόκειται για μια ετερογενή ομάδα παθήσεων με τα εξής κοινά γνωρίσματα:

- Φλεγμονή στις ΚΓΔ ή/και στους μασητήριους μυς.
- Εξωαρθρικές συστηματικές εκδηλώσεις.

Οι παθήσεις αυτές διακρίνονται στις :

Αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ).
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ).
- Αγγειίτιδες (π.χ. η κροταφική αρτηρίτιδα).
- Σκληρόδερμα.
- Sjogren.

Οροαρνητικές σπονδυλαρθρίτιδες

- Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα.
- Ψωριασκή αρθρίτιδα (ΨΑ).

Κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες

- Ουρική αρθρίτιδα
- Ψευδοουρική αρθρίτιδα

- Ιογενής αρθρίτιδα
- Ρευματικός πυρετός

Οι αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις είναι νοσήματα του κολλαγόνου ή του συνδετικού ιστού, ιδιοπαθούς αιτιολογίας, που χαρακτηρίζονται από βλάβη του μηχανισμού του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπου. Πιο συγκεκριμένα, ο οργανισμός του ασθενούς αναγνωρίζει ορισμένα από τα δικά του συστατικά ως ξένα και ενεργοποιεί διαδικασίες για την καταπολέμησή τους. Φαίνεται ότι επηρεάζονται από ποικιλία περιβαλλοντικών, γενετικών, ορμονικών και ανοσολογικών παραγόντων.

Η αντιμετώπιση αυτών των παθήσεων γίνεται από τον θεράποντα ρευματολόγο, ο οποίος σχεδιάζει ένα εξατομικευμένο θεραπευτικό σχήμα, βασισμένο στην κλινική εικόνα και τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενή. Ενδεικτικά αναφέρονται τα παρακάτω φάρμακα, ως τα συχνότερα χορηγούμενα σε αυτού του είδους τις παθήσεις:

- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.
- Γλυκοκορτικοστεροειδή (κορτιζόνη).
- Ανοσορρυθμιστικά/ ανοσοκατασταλτικά.
- Βιολογικοί παράγοντες.
- Αντικαρκινικά.
- Ανοσοσφαιρίνες.
- Υδροξυχλωροκίνη.
- Μεθοτρεξάτη.

Ο οδοντίατρος οφείλει να κατευθύνει τον ασθενή στον κατάλληλο θεράποντα με σκοπό την ολιστική και ενδεδειγμένη αντιμετώπισή του. Η συνεργασία μεταξύ των ειδικοτήτων, και συγκεκριμένα μεταξύ οδοντίατρου και ρευματολόγου, είναι ιδιαίτερα σημαντική. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η πρώτη προσβαλλόμενη άρθρωση είναι η ΚΓΔ, συνεπώς ο ρόλος του οδοντίατρου είναι ιδιαίτερα καθοριστικός στην έγκαιρη διάγνωση και πρόληψη αυτών των παθήσεων. Τέλος, σε περιπτώσεις που η ΚΓΔ έχει προσβληθεί από την συστηματική νόσο, ο οδοντίατρος θα πρέπει να μεριμνά για την διατήρηση της ομαλής λειτουργίας του ΣΣ, την άρση του πόνου στις φάσεις έξαρσης της νόσου και την ελαχιστοποίηση των φορτίων της άρθρωσης.

Οι ήχοι από τις Κροταφογναθικές διαρθρώσεις.

Οι ήχοι που παράγονται κατά τις κινήσεις της κάτω γνάθου, χωρίζονται σε κριγμώδεις-ερπυστικούς και σε ήχους clicking. Η αιτιολογία τους είναι πολυπαραγοντική, χωρίς να υποκρύπτουν πάντοτε παθολογία (Wabeke and Spruijt 1993, Magnusson 1996).

Οι κριγμώδεις ήχοι μιμούνται το τσαλάκωμα ή σκίσιμο χαρτιού και οι ασθενείς αναφέρουν χαρακτηριστικά «σαν να τρίβεται πάγος» ή «σαν άμμος». Οι ήχοι αυτοί διαρκούν όσο κινείται η κάτω γνάθος και υποδηλώνουν τριβή μεταξύ κονδύλου και κροταφικής γλήνης.

Οι ήχοι clicking είναι οι συνηθέστεροι ήχοι των ΚΓΔ και συναντώνται στο 14-44% του ενήλικου πληθυσμού, βάσει ερευνών. Δεν συνδέονται πάντοτε με πόνο, παρ' όλα αυτά το 70% των ασθενών με clicking, θα εμφανίσουν επώδυνα συμπτώματα στην πορεία της ζωής τους, βάσει βιβλιογραφικών αναφορών. Σε ασθενείς που πάσχουν από ΚρΓΔ, τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται σε ποσοστό που αγγίζει το 90%. Ο ήχος απαντάται και σε νεαρούς ασθενείς, σε ποσοστό 9-26% του πληθυσμού, αλλά θεωρείται ενίοτε αποδεκτός, λόγω των διαδικασιών ανάπτυξης του προσώπου και της ΚΓΔ.

Η αιτιολογία των ήχων από τις ΚΓΔ ποικίλει. Μάλιστα, σε ορισμένες περιπτώσεις, δεν υποκρύπτει παθολογία. Τα κυριότερα αίτια φαίνεται πως είναι τα ακόλουθα:

- Έλλειψη συντονισμού μεταξύ της κίνησης του διάρθριου δίσκου και του κονδύλου.
- Έλλειψη μυϊκού συντονισμού των έξω πτερυγοειδών μυών.
- Μετατόπιση του διάρθριου δίσκου, με επαναφορά.
- Τραυματισμοί.
- Μορφολογικές, ανατομικές διαφοροποιήσεις των δομικών στοιχείων της άρθρωσης.
- Υπερκινητικότητα της άρθρωσης, όταν ο κόνδυλος ξεπερνά το πρόσθιο αρθρικό φύμα στην θέση μέγιστης κατάσπασης. Η κατάσταση αυτή θα πρέπει να διαφοροδιαγνώσκεται από το εξάρθημα.

Οι πιθανές συνέπειες του clicking δεν είναι σαφώς προβλέψιμες, καθώς επίσης ούτε οι αιτιολογικοί παράγοντες που τις επηρεάζουν. Συνεπώς, τα αίτια της μετάβασης αυτής της κατάστασης σε κλείδωμα, είναι συγκεχυμένα. Στις πιθανές συνέπειες του clicking συμπεριλαμβάνεται η εμφάνιση πόνου, η μειωμένη ικανότητα διάνοιξης του στόματος, ο περιορισμός του εύρους των κινήσεων της κάτω γνάθου και πλήθος κοινωνικών και ψυχολογικών προβλημάτων.

Η απώλεια συγχρονισμού κονδύλου- διάρθριου δίσκου.

Η κατάσταση αυτή οφείλεται σε δυσλειτουργία του έξω πτερυγοειδούς, ο οποίος καταφύεται στον διάρθριο δίσκο. Η μυϊκή δυσλειτουργία οφείλεται σε τραυματισμό του μυ, ο οποίος ενδέχεται να είναι και ιατρογενής (κατά την διάρκεια χειρουργικής επέμβασης), σε απότομη δήξη σκληρής τροφής (άμεσος τραυματισμός) και σε βρυγμό (μακροχρόνιο τραύμα). Η συνέπεια αυτής της κατάστασης είναι η οπίσθια μετατόπιση του κονδύλου εντός της γλήνης και η εκδήλωση ενός ή περισσότερων, διαδοχικών clicking κατά το άνοιγμα και κλείσιμο του στόματος. Κατά την ανάσπαση, η δίστοιβη ζώνη δεν έλκει τον διάρθριο δίσκο προς τα πίσω, με αποτέλεσμα ο κόνδυλος να αναπηδά στην οπίσθια μοίρα του διάρθριου δίσκου, καθώς μετατοπίζεται προς τα πίσω.

Η παρεκτόπιση του διάρθριου δίσκου.

Ο διάρθριος δίσκος ενδέχεται να έχει μετατοπιστεί σε μια πιο πρόσθια, οπίσθια ή μέση θέση. Σε περιπτώσεις πρόσθιας ή μέσης παρεκτόπισης, ο ήχος παράγεται όταν ο κόνδυλος αναπηδά στο οπίσθιο χείλος του διάρθριου δίσκου. Η κατάσταση αυτή θεωρείται ανατάξιμη όταν η σχέση κονδύλου-διάρθριου δίσκου αποκαθίσταται και ο ασθενής εκτελεί ανεμπόδιστα την μέγιστη κατάσπαση. Αντιθέτως, όταν ο δίσκος δεν επανέρχεται στην

φυσιολογική του θέση εντός της γλήνης, η μετατόπισή του θεωρείται μη ανατάξιμη και προκαλεί μείωση της μέγιστης διάνοιξης. Η μετατόπιση του διάρθριου δίσκου είναι δυνατόν να επιφέρει μεταβολές και στην θέση του κονδύλου εντός της κροταφικής γλήνης. Οι αιτιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν την μη κεντρική θέση του κονδύλου εντός της γλήνης, είναι η χρόνια υπερλειτουργία των μασητήριων μυών, ο έντονος βρυγμός, ιατρογενείς παράγοντες, διαταραχές σύγκλεισης και η συνύπαρξη διάφορων ΚρΓΔ.

Αποκλίσεις του σχήματος των αρθρικών στοιχείων της ΚΓΔ.

Οι μορφολογικές παρεκκλίσεις οφείλονται σε αρθρικές αλλοιώσεις, σε εκφυλιστικές αλλοιώσεις ή σε “remodeling” της ΚΓΔ. Χαρακτηριστικό γνώρισμα αποτελεί το επαναλαμβανόμενο clicking στην ίδια ακριβώς θέση κατά την ανάσπαση και κατάσπαση, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από πόνο.

Τραυματισμοί.

Οι τραυματισμοί της ΚΓΔ είναι άμεσοι, όταν συμβαίνουν απευθείας στην άρθρωση, ή έμμεσοι, όταν συμβαίνουν σε πιο απομακρυσμένα σημεία, αλλά την επηρεάζουν. Προκαλούν μετατόπιση του διάρθριου δίσκου ή μορφολογικές αλλοιώσεις των οστικών στοιχείων της ΚΓΔ, με αποτέλεσμα την εκδήλωση του clicking. Συνήθως, συνοδεύονται από πόνο και στοιχεία ενδαρθρικής φλεγμονής, όπως το οίδημα, η ερυθρότητα, η αυξημένη θερμοκρασία, το οστικό κάταγμα και ο περιορισμός των κινήσεων της κάτω γνάθου.

Η διάγνωση του clicking.

Με σκοπό την ορθή διάγνωση του clicking, οι απαραίτητες πληροφορίες αντλούνται από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τα εργαστηριακά ευρήματα (π.χ. ακτινογραφίες). Από το ιστορικό, προκύπτει η ύπαρξη τραυματισμού, η υπερκινητικότητα των αρθρώσεων, οι συστηματικές αρθρικές νόσοι, οι ψυχικές διαταραχές του ασθενούς και οι παραλειτουργικές έξεις. Η κλινική εξέταση δίνει μια σαφή εικόνα για την κατάσταση των μυών κατά την ψηλάφηση, για την ύπαρξη πιθανών ήχων κατά τις κινήσεις της κάτω γνάθου και για την συνολική λειτουργικότητα του ΣΣ. Τα εργαστηριακά ευρήματα αποκαλύπτουν τυχόν μορφολογικές ενδαρθρικές αλλοιώσεις των σκελετικών στοιχείων της άρθρωσης, μέσω της ακτινογραφικής απεικόνισης, καθώς και την ύπαρξη κάποιου συστηματικού νοσήματος, μέσω των ορολογικών εξετάσεων. Επίσης, σε περιπτώσεις διπλού clicking, η διάγνωση προσανατολίζεται προς την μετατόπιση του διάρθριου δίσκου, ενώ οι περιπτώσεις που ο ήχος εκδηλώνεται επαναλαμβανόμενος σε σταθερή θέση, παραπέμπουν σε μορφολογικές ενδαρθρικές παρεκκλίσεις.

Η αντιμετώπιση του clicking.

Η αντιμετώπιση του ήχου, εξαρτάται από το αίτιο που τον προκαλεί. Παρ’όλα αυτά, σε περιπτώσεις που δεν συνοδεύεται από πόνο και συμπτώματα στο ΣΣ (π.χ. περιορισμένο εύρος κινήσεων της κάτω γνάθου), η αντιμετώπισή του δεν κρίνεται πάντοτε απαραίτητη.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση των ΚρΓΔ είναι μια μακροχρόνια θεραπεία που σκοπό έχει την άρση του πόνου, την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την αποκατάσταση και διατήρηση της λειτουργικότητας του ΣΣ. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η εγκατάσταση σχέσης αμοιβαίας εμπιστοσύνης μεταξύ οδοντιάτρου και ασθενούς.

Στην πρώτη γραμμή της αντιμετώπισης, τα μέσα που χρησιμοποιούνται είναι συντηρητικά και αντιστρεπτά. Πιο συγκεκριμένα, παρέχονται οδηγίες αποφυγής σκληρής τροφής, ακραίων κινήσεων της κάτω γνάθου και βρυγμού. Επίσης, ένας εκ των σημαντικότερων στόχων είναι η συνειδητοποίηση και αποβολή των παραλειτουργικών έξεων. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τις βλαπτικές συνέπειες των συνηθειών του, ώστε να τροποποιεί την συμπεριφορά του κατάλληλα.

Η αντιμετώπιση των ΚρΓΔ αποτελεί ένα σύνθετο κεφάλαιο, το οποίο απαιτεί πολλές φορές, συνδιασμό διάφορων θεραπευτικών μεθόδων. Το γεγονός αυτό δικαιολογείται από την πολυπαραγοντική αιτιολογία των ΚρΓΔ. Ωστόσο, βασικός στόχος του θεράποντα είναι η εντόπιση του κύριου αιτιολογικού παράγοντα, σε κάθε περίπτωση, ώστε να κατευθύνει αναλόγως την αντιμετώπισή του.

ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΕΣ

Όπως ήδη προαναφέρθηκε, οι κεφαλαλγίες αποτελούν ένα εκ των συμπτωμάτων των ΚρΓΔ. Με την πάροδο των χρόνων η επιστήμη έχει στραφεί στην αντιμετώπισή τους, διότι μπορεί μεν να μην απειλούν την ανθρώπινη ζωή, μειώνουν δε την ποιότητα αυτής. Η συχνότητά τους στον πληθυσμό είναι τέτοια, που αποτελούν πλέον σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας, εξαιτίας της δυσλειτουργίας που προκαλούν στους νοσούντες. Πιο συγκεκριμένα, εμποδίζουν τους ασθενείς από την καθημερινή τους δραστηριότητα (εργασία, γυμναστική κ.λ.π.), δημιουργώντας δυσμενείς συνέπειες στους ίδιους και στο οικογενειακό τους περιβάλλον. Μάλιστα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) κατέταξε την ημικρανία στις 20 κυριότερες παθήσεις που καθιστούν τους ασθενείς λειτουργικά ανάπηρους. Συνεπώς, οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν επικεντρωθεί ιδιαίτερα σε αυτόν τον τομέα.

Πρόκειται για την συχνότερη νευρολογική πάθηση (Μητσικώστας 1995) και ένα από τα συχνότερα σύνδρομα χρόνιου πόνου (Ziegler 1990). Στην Ευρώπη, οι δαπάνες για την αντιμετώπιση των κεφαλαλγιών έρχονται τρίτες, με την νόσο Alzheimer και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια να προηγούνται.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Οι κεφαλαλγίες αποτελούν ένα σύμπτωμα, από το οποίο υποφέρουν 0,3% των ανδρών στις ΗΠΑ και 0,5% των γυναικών που επισκέπτονται τον ιατρό (Linnet et al. 1989). Σύμφωνα με μελέτη των Rasmussen & Olessen 1992, ο ετήσιος επιπολασμός των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών κυμαίνεται μεταξύ 20-69% για τους άνδρες και 17-84% για τις γυναίκες, στις διάφορες χώρες. Με βάση επιδημιολογική έρευνα των Mitsikostas et al 1996, ο αντίστοιχος ετήσιος επιπολασμός στην Ελλάδα αγγίζει το αρκετά υψηλό ποσοστό του 30%, ενώ ο ισόβιος επιπολασμός της ημικρανίας στην Ελλάδα κυμαίνεται στο 8,4%.

Παράγοντες που επηρεάζουν τη συχνότητα των κεφαλαλγιών

Ο επιπολασμός των κεφαλαλγιών φαίνεται ότι επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων. Ενδεικτικά αναφέρουμε τους εξής:

- Το **φύλο**, με τις γυναίκες να εμφανίζουν διπλάσια συχνότητα κεφαλαλγιών σε σχέση με τους άνδρες. Η διαφορά αυτή έγκειται σε ορμονικούς παράγοντες.
- Η **ηλικία**. Οι παραγωγικές ηλικίες είναι αρκετά πιο ευάλωτες.
- Η **κοινωνική τάξη**.
- Η **διατροφή**. Η κατανάλωση αλκοόλ(κυρίως κόκκινου κρασιού), τυριών, σοκολάτας, χυμών φρούτων και έντονων καρυκευμάτων επάγουν την εμφάνιση κεφαλαλγίας.
- Οι **εναλλαγές θερμοκρασίας**.
- Οι **συναισθηματικές διαταραχές**, οι **κρίσεις άγχους** και τα **ψυχιατρικά νοσήματα** (π.χ. κατάθλιψη).
- Το **κάπνισμα**.
- Η **κόπωση** (φυσική και ψυχική καταπόνηση).
- Η **έμμηνος ρύση**. Μάλιστα, υπάρχει και ειδική κατηγορία κεφαλαλγίας που σχετίζεται με τις ημέρες της έμμηνου ρύσεως, η λεγόμενη καταμήνια ημικρανία.
- Οι έντονες **οσμές**.

Συννοσηρότητα

Οι πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, συνυπάρχουν συχνά με άλλες καταστάσεις ή παθήσεις.

- Οι **διαταραχές του συναισθήματος** είναι η συχνότερη κατάσταση με την οποία συνυπάρχουν οι πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες και κυρίως η ημικρανία (Merikangas et al 1990,1993, Lipton et al 2000, Mitsikostas & Thomas 1999). Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται το άγχος, η κατάθλιψη, η

δυσθυμία, οι κρίσεις πανικού, η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή, η υποχονδρίαση και η διπολικότητα.

- Οι **αλλεργίες**.
- Το **άσθμα**, το οποίο παρατηρείται συνήθως σε ημικρανικούς ασθενείς (Terwindt et al 2000).
- Οι **διαταραχές του πεπτικού συστήματος**, με κυριότερες το πεπτικό έλκος, την λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Terwindt et al 2000).
- Οι **Κρανιογναθικές διαταραχές**.
- Η **πολυμυαλγία** και ο **μυοσκελετικός πόνος**.
- Ο **υποθυρεοειδισμός**.
- Το **σύνδρομο υπνικής άπνοιας**.
- Οι **πολυκυστικές ωοθήκες**.

Κατάταξη των κεφαλαγιών

Σύμφωνα με την αναθεωρημένη, τρίτη, διεθνή κατάταξη των κεφαλαγιών (ICDH-3), οι κεφαλαλγίες διακρίνονται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς.

Πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες:

- Ημικρανία.
- Κεφαλαλγία τύπου τάσεως.
- Τριδυμικές αυτόνομες κεφαλαλγίες.
- Άλλες πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες.

Δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες:

- Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε τραύμα κεφαλής- τραχήλου.
- Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε διαταραχή της ενδοκρανιακής αιμάτωσης.
- Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε ενδοκρανιακή διαταραχή, χωρίς διαταραχές της αιμάτωσης.
- Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε χρήση ή στέρηση ουσιών.
- Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε διαταραχές της ομοιόστασης.
- Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε στοματοπροσωπικό πόνο λόγω κακής λειτουργίας ανατομικών δομών της κεφαλής και του τραχήλου (κράνιο, αυχέννας, μύτη, αφτιά, ιγμόρεια, οφθαλμοί, δόντια, στόμα).
- Κεφαλαλγία οφειλόμενη σε ψυχιατρικές διαταραχές.

Αιτιοπαθογένεια των κεφαλαλιών

Οι σύγχρονες μελέτες γύρω από την αιτιοπαθογένεια των κεφαλαλιών συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι σχετίζεται με πλήθος γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η ημικρανία κατατάσσεται πλέον στην ομάδα των νοσημάτων των ιοντικών διαύλων, στην οποία ανήκουν και νοσήματα όπως η επιληψία, η συγγενής παραμυστονία, η υποκαλιαμική περιοδική παράλυση κ.λ.π. (Kullmann 2002, Cannon 2001, Celesia 2001).

Οι ιοντικοί δίαυλοι βρίσκονται στο νευρικό σύστημα και είναι διαμεμβρανικοί σχηματισμοί που ευοδωτούν την μεταφορά ιόντων Na, K, Cl και Ca κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης. Η μετακίνηση των ιόντων δημιουργεί ηλεκτρικό ρεύμα. Οι ιοντικοί δίαυλοι χαρακτηρίζονται από το είδος του ιόντος και από το είδος του ερεθίσματος που προκαλεί την διάνοιξή τους. Παραδείγματος χάρη, στην περίπτωση της ημιπληγικής ημικρανίας, το ερέθισμα που ανοίγει τους διαύλους Ca είναι η μεταβολή του δυναμικού (voltage-gated channels).

Η μελέτη των ημικρανιών αποσκοπεί στην ανίχνευση γενετικών πολυμορφισμών (δηλαδή μη παθογόνων αλλαγών μιας ή περισσότερων νουκλεοτιδικών βάσεων του γονιδιώματος) που σχετίζονται με την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Επίσης, η μοριακή βιολογία στοχεύει στην σύνδεση των πασχόντων με την χρωμοσωμική γενετική θέση στο γονιδίωμα και στην ανίχνευση των υπεύθυνων αλληλουχιών βάσεων που ευθύνονται για τις παθογόνες μεταλλάξεις.

Τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί ότι οι μεταβολικές οδοί της σεροτονίνης (5-HT) και της ντοπαμίνης (DA) σχετίζονται με την αιτιοπαθογένεια της ημικρανίας. Κατά συνέπεια, τα γονίδια που σχετίζονται με αυτές, απασχολούν τους ερευνητές με σκοπό την συσχέτιση της ημικρανίας με γενετικούς πολυμορφισμούς. Είναι, πλέον, αποδεδειγμένο ότι πολυμορφισμοί στα γονίδια ACE(angiotensin converting enzyme), MTHFR(methylenetetrahydrofolate reductase) και C677T ανιχνεύονται σε ασθενείς με ημικρανία. Τέλος, η ενδοθηλίνη-1 (ET-1), η οποία εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και έχει αυξημένες αγγειοκινητικές ιδιότητες μέσω των υποδοχέων της ETα και ETβ, ανιχνεύεται σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα ημικρανικών ασθενών, κυρίως κατά την διάρκεια των ημικρανικών κρίσεων.

Ψυχολογικοί παράγοντες και κεφαλαλία

Τα τελευταία χρόνια, πλήθος ερευνών αναφέρονται στην συννοσηρότητα κεφαλαλιών με ψυχιατρικά νοσήματα, υποστηρίζοντας ότι η ύπαρξη ψυχολογικών παραγόντων πυροδοτεί ή επιδεινώνει τις κρίσεις πρωτοπαθών

κεφαλαλγιών (Meringas 1993, Guidetti 1998, Mitsikostas 1999, Marcus 2000, Sheftell 2002).

Οι συχνότερες ψυχικές διαταραχές που έχουν βρεθεί σε ασθενείς με κεφαλαλγία είναι η κατάθλιψη, η διαταραχή γενικευμένου άγχους, οι κρίσεις πανικού, η δυσθυμία, οι σωματόμορφες διαταραχές, η υποχονδρίαση, η υστερία και οι ψυχοπιεστικές καταστάσεις (stress). Συσχέτιση έχει βρεθεί επίσης και μεταξύ κεφαλαλγίας και ψυχολογικών παραγόντων όπως τα νευρωσικά στοιχεία προσωπικότητας, η δυσπροσαρμοστική συμπεριφορά σε στρεσογόνα γεγονότα, τα αρνητικά γνωσιακά σχήματα, η σωματοποίηση, η εσωστρέφεια, η χαμηλή αυτοεκτίμηση και ο καταθλιπτικός τρόπος θεώρησης των πραγμάτων. Οι παραπάνω καταστάσεις σχετίζονται με την δημιουργία, διαιώνιση και επιδείνωση της κεφαλαλγίας.

Οι ψυχικές διαταραχές φαίνεται πως επηρεάζουν κυρίως την ημικρανία και την κεφαλαλγία τύπου τάσεως, αυξάνοντας την ένταση και την συχνότητα των κρίσεων. Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι οι διαταραχές του συναισθήματος καθιστούν δυσκολότερη την διαχείριση της κεφαλαλγίας, καθώς αυτοί οι ασθενείς είναι περισσότερο ανθεκτικοί στην φαρμακευτική αντιμετώπιση. Συνεπώς, η αντιμετώπιση τόσο της κεφαλαλγίας, όσο και του ψυχικού υπόβαθρου του ασθενή, είναι εξίσου σημαντικά, με σκοπό την ολιστική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών (Merikangas 1997).

ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Η ημικρανία είναι μια ιδιοπαθής, καλοήθης, παροξυσμική, γονιδιακή διαταραχή, της οποίας το κύριο σύμπτωμα είναι η κεφαλαλγία. Προσβάλλει 10% του γενικού πληθυσμού (Lipton et al 2002) και έχει αξιολογηθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως μια ιδιαίτερα επιβαρυντική κατάσταση, διότι υποβαθμίζει την ποιότητα ζωής (SCF 2001). Διακρίνεται σε δύο βασικές μορφές: την ημικρανία με αύρα και την ημικρανία χωρίς αύρα. Η συχνότητα και η ένταση των ημικρανικών κρίσεων προσδιορίζει και την βαρύτητα της διαταραχής.

Αιτιοπαθογένεια της ημικρανίας

Η ακριβής αιτιοπαθογένεια της ημικρανίας είναι ακόμη αδιευκρίνιστη. Πλήθος ερευνητών έχουν ασχοληθεί με την αιτιοπαθογένεια της νόσου, κατά την «δεκαετία του εγκεφάλου» (Carrera et al 2001, Markowitz et al 1988, Reuter et al 2000, Bolay et al 2002, Thomsen & Olesen 1998, Goadsby & Hoskin 1998, Edvinsson & Goadsby 1994, Welch et al 2001, Welch & Ramadan 1995).

Η πρώτη θεωρία που αναπτύχθηκε για την αιτιοπαθογένεια της ημικρανίας ήταν η αγγειακή θεωρία, το 1948, από τον Wolff. Ο Wolff υποστήριξε, στο βιβλίο του "Headache and Other Head Pain", ότι κατά την ημικρανική αύρα ορισμένες αρτηρίες του εγκεφάλου συσπώνται, με αποτέλεσμα την πρόκληση εγκεφαλικής ισχαιμίας. Η ισχαιμία αυτή προκαλεί αντανάκλαστική αγγειοδιαστολή, εξαγγείωση υγρών και περιαγγειακό οίδημα. Ταυτόχρονα τα εξωκρανιακά αγγεία, που δεν συσπώνται, προκαλούν επώδυνη αίσθηση. Επίσης, οι Olesen et al 1981 και 1987, παρατήρησαν μειωμένη αιμάτωση στον οπτικό φλοιό κατά την διάρκεια της κρίσης, γεγονός που δικαιολογεί τα εστιακά ημιανοπτικά συμπτώματα της αύρας.

Η δεύτερη θεωρία που επικράτησε ήταν η θεωρία του αγγειονευρώδους πλέγματος του τριδύμου, η οποία διατυπώθηκε από τον Michael Moskowitz το 1979 (Moskowitz et al 1979, Moskowitz & Macfarlane 1993, Moskowitz 1990, 1993). Ο Moskowitz υποστήριξε ότι ο εγκέφαλος είναι ένα όργανο του ανθρώπινου σώματος το οποίο δεν πονά, διότι δεν διαθέτει νευρικές απολήξεις ώστε να δέχεται τα επώδυνα ερεθίσματα. Το μοναδικό νεύρο που μπορεί να προκαλέσει αίσθημα πόνου στο πρόσωπο και την εξωκρανιακή περιοχή είναι το τρίδυμο. Επιπλέον, κατά την διάρκεια της ημικρανίας, ανίχνευσε ουσίες στον περιαγγειακό χώρο οι οποίες εκκρίνονταν από τις νευρικές απολήξεις του τριδύμου. Πρόκειται για την ουσία P, την νευροκίνητη A και το πεπτίδιο CGRP. Η δράση των ουσιών αυτών είναι αγγειοδιασταλτική και, σε συνδυασμό με το ενδοθήλιο, προκαλείται η εξαγγείωση πρωτεϊνών και πλάσματος. Η διαδικασία αυτή ορίζεται από τον Moskowitz ως νευρογενής φλεγμονή και παρατηρείται μόνο στον περιαγγειακό χώρο της σκληράς μήνιγγας, χωρίς να περνά στον εγκέφαλο, λόγω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Στην σκληρά μήνιγγα υπάρχουν τριδυμικές και αυχενικές αισθητικές ίνες που νευρώνουν τριχοειδή με διάτρητο ενδοθήλιο. Η νευρογενής φλεγμονή περιορίζεται όταν οι παραπάνω ίνες καταστραφούν. Αντίθετα, η νευρογενής φλεγμονή επάγεται από τον ερεθισμό αυτών των ινών (Dimitriadou et al 1991). Στη θεωρία αυτή βασίζονται τα ειδικά αντι-ημικρανικά φάρμακα, περιέχοντας ουσίες που αναστέλλουν την νευρογενή φλεγμονή και τα επακόλουθα στάδιά της (Moskowitz 1993, Buzzi et al 1995).

Η τρίτη θεωρία που επικράτησε ήταν η βιοσυμπεριφορική θεωρία του Michael Welch, 1987. Η θεωρία αυτή βασίστηκε στο γεγονός ότι μαζί με τους γενετικούς αιτιολογικούς παράγοντες, συμμετέχουν και περιβαλλοντικοί παράγοντες στην εκδήλωση των ημικρανικών κρίσεων. Παραδείγματα περιβαλλοντικών παραγόντων είναι οι συναισθηματικές διαταραχές, το άγχος, η σωματική κόπωση, η κατανάλωση συγκεκριμένων τροφών, το τραύμα, η υποξαιμία και οι θερμοκρασιακές εναλλαγές (Blau 1992, Mitsikostas et al 1996). Αυτοί οι παράγοντες επιδρούν διαφορετικά σε κάθε ασθενή. Συνεπώς, ο Welch κατέληξε

στο συμπέρασμα ότι οι αιτιολογικοί, εξωγενείς παράγοντες επιδρούν διαφορετικά σε κάθε οργανισμό, ανάλογα με το εσωτερικό ημικρανικό προφίλ του κάθε ασθενή. Υποστήριξε ότι οι εξωγενείς παράγοντες επηρεάζουν ένα ήδη νευρωνικά ενεργοποιημένο σύστημα, εκλύοντας διαδοχικές νευρωνικές εκπολώσεις από τον μετωπιαίο λοβό ως το εγκεφαλικό στέλεχος. Ο ουδός αυτού του συστήματος επηρεάζεται από χημικούς και βιοχημικούς παράγοντες. Η θεωρία αυτή μετονομάστηκε σε θεωρία της νευρωνικής υπερδραστηριότητας του ΚΝΣ (Welch et al 1990, 1993) λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης γλουταμικού, της μειωμένης συγκέντρωσης ιόντων μαγνησίου και της μειωμένης δραστηριότητας του GABA.

Με την πάροδο των χρόνων, διατυπώθηκαν νεότερες θεωρίες. Οι Olesen et al 1993, 1996 καθώς και οι Sandrini & Costa 1994 και οι Thomsen et al 1994 , υποστήριξαν ότι το νιτρικό οξύ είναι υπεύθυνο για την επώδυνη αίσθηση της ημικρανίας. Η θεωρία του αυτή εμπνεύστηκε από την παρατήρηση ότι τα νιτρώδη που χορηγούνται σε ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου, προκαλούσαν, ως ανεπιθύμητη ενέργεια, την κεφαλαλγία. Τα νιτρώδη μεταβολίζονται σε νιτρικό οξύ (NO) , στο οποίο και αποδόθηκε η πρόκληση κεφαλαλγίας. Το NO στον ανθρώπινο οργανισμό παράγεται από το ενδοθήλιο των αγγείων, το οποίο λειτουργεί σαν ένας μεγάλος εξωκρινής αδένας, και από τα νευρογλοιακά κύτταρα του ΚΝΣ. Ο Olesen απέδειξε ότι η ενεργοποίηση του συστήματος NO-cGMP πυροδοτεί την ημικρανική κρίση. Συνεπώς, φάρμακα με ειδική αντι-ημικρανική δράση και όχι απλά αναλγητικά, στρέφονται κατά της ενεργοποίησης του NO-cGMP.

Η πέμπτη θεωρία που ακολούθησε αναφερόταν στο ρόλο του GABA. Το 1988 παρατηρήθηκε από τον Sorensen ότι το βαλπροϊκό, το οποίο είναι αγωνιστής του συστήματος GABA, λειτουργεί προφυλακτικά στην ημικρανία. Ωστόσο, η ακριβής αντιημικρανική και αντιεπιληπτική του δράση παραμένουν ασαφείς. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου κατά της ημικρανίας υποστηρίχθηκε από πλήθος ερευνητών και αποδόθηκε στην ενεργοποίηση του GABA-νεργικού συστήματος (Hering & Kuritzky 1992, Hering & Steiner 1994, Mitsikostas & Polychronidis 1997). Η αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα , κατά την διάρκεια της ημικρανικής κρίσης, έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του GABA. Συνεπώς το βαλπροϊκό ενεργοποιεί του υποδοχείς GABA_A, οι οποίοι βρίσκονται στην σκληρά μήνιγγα, έξω από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Οι υποδοχείς αυτοί σχετίζονται με την νευρομεταβίβαση του πόνου στο θάλαμο, το στέλεχος και τον εγκεφαλικό φλοιό (Cutrer et al 1995). Έχει ,επίσης, ανακαλυφθεί ότι σε αυτούς τους υποδοχείς επιδρούν και τα στεροειδή και οι βενζοδιαζεπίνες. Συνεπώς, οι GABA_A υποδοχείς καταστέλουν την νευρογενή φλεγμονή και σε αυτή την δράση βασίστηκε η αντιημικρανική δράση των προαναφερθέντων φαρμακευτικών ουσιών (Lee et al 1995, 1996).

Κατά την διάρκεια της ημικρανίας παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης-1, η οποία εκκρίνεται από το ενδοθήλιο και προκαλεί έντονη αγγειοσύσπαση (Edmeans 1991, Farkkila et al 1992, Gallai et al 1994). Το αγγειακό ενδοθήλιο λειτουργεί ως εξωκρινής αδέννας που εκκρίνει, εκτός από τις ενδοθηλίνες, και νιτρικό οξύ. Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι το ενδοθήλιο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της ημικρανίας.

Η επόμενη ανακάλυψη που ακολούθησε ήταν η δράση της σεροτονίνης στην ημικρανία. Η σεροτονίνη (5-HT) είναι αμίνη του ΚΝΣ η οποία παρουσιάζει χημική συγγένεια με 14 μεμβρανικούς υποδοχείς. Κάποιοι από αυτούς τους υποδοχείς λειτουργούν ανασταλτικά στην μεταβίβαση του πόνου και κάποιοι άλλοι ευοδωτούν την μεταβίβασή του. Κατά συνέπεια, επηρεάζεται και η νευρωνική λειτουργία, ανάλογα με την δράση των υποδοχέων, μέσω μιας σειράς λειτουργιών. Η πρωτεΐνη c-fos στο νωτιαίο πυρήνα του τριδύμου (Sp5C) αποτελεί ένα μέσο προσδιορισμού της νευρωνικής δραστηριότητας. Συνεπώς, ορισμένα αντιημικρανικά φάρμακα ασκούν ανασταλτική δράση στους υποδοχείς που ενεργοποιούν τον ουδό μεταβίβασης του πόνου στην ημικρανία, ενώ άλλα ενεργοποιούν τους υποδοχείς που καταστέλλουν το αίσθημα του πόνου.

Κλείνοντας την «δεκαετία του εγκεφάλου», η έρευνα στράφηκε στο ρόλο των υποδοχέων του γλουταμικού στην πρόκληση της ημικρανίας. Οι υποδοχείς του γλουταμικού διακρίνονται σε ιοντικούς και τροποποιητές. Οι ουσίες που ανταγωνίζονται τους υποδοχείς των GABA και του γλουταμικού, μειώνουν την έκφραση της πρωτεΐνης στον Sp5c, επιφέροντας έτσι αναλγησία.

Μετά την λήξη της «δεκαετίας του εγκεφάλου», νέα δεδομένα έφεραν την ανάγκη τροποποιήσεων των παραπάνω θεωριών. Η πρώτη τροποποίηση διατυπώθηκε το 2002 από τους Bolay et al και αφορά την θεώρηση ότι η φλοιώδης μετακινούμενη καταστολή (ΦΜΚ) διεγείρει τις περιαγγειακές νευρικές απολήξεις του τριδύμου, με αποτέλεσμα την αίσθηση του πόνου.

Το 2000 οι Reuter et al υποστήριξαν ότι η ημικρανία είναι περιφερική πάθηση που αφορά κυρίως το αγγειοτριδυμικό σύστημα. Η τρίτη τροποποίηση αφορά την εμπλοκή των ιοντικών διαύλων Ca στην μετάδοση του πόνου στην ημικρανία. Συγκεκριμένα, σημειώθηκε ότι οι ιοντικοί δίαυλοι Ca επηρεάζουν την μεταβίβαση του τριδυμικού πόνου, σε μια περιοχή του ανθρώπινου εγκεφάλου (PAG) που αποτελεί ένα ενδεχόμενο κέντρο δημιουργίας ημικρανίας. Τέλος, οι Kaube et al 2002, Bohotin et al 2002 και Cao et al 1999 έκαναν λόγο για νευρική ευαισθητοποίηση στο στέλεχος και τον εγκεφαλικό φλοιό, κατά την διάρκεια του ημικρανικού φαινομένου.

Εν κατακλείδι, τα νεότερα δεδομένα στην αιτιοπαθογένεια της ημικρανίας αποσαφηνίζουν την ύπαρξη ενός κέντρου στον εγκέφαλο, το οποίο προκαλεί τις ημικρανικές κρίσεις. Τέλος, συνδέεται ο ρόλος των ιοντικών διαύλων Ca με την μεταβίβαση του ημικρανικού πόνου καθώς και η ΦΜΚ με τον πόνο που προκαλείται στο στέλεχος.

Αίσθηση πόνου και ημικρανία

Συνοψίζοντας όσα διατυπώθηκαν παραπάνω, κατά την διάρκεια της ημικρανικής κρίσης, προκαλείται έκκριση νευροπεπτιδίων που προκαλούν, με τη σειρά τους, νευρογενή φλεγμονή και ενεργοποίηση των C ιών του τριδύμου. Στην συνέχεια, αυτές οι νευρικές ίνες περνούν στον αισθητικό πυρήνα του τριδύμου και καταλήγουν στον υποθάλαμο. Στην αλυσιδωτή αυτή αντίδραση, μεσολαβεί η ενεργοποίηση του CGRP, των υποδοχέων αδενosίνης, του μονοξειδίου του αζώτου και των εξής συστημάτων : σεροτονινεργικό, γλουταμινεργικό και GABAεργικό (Mitsikostas & Sanchez del Rio 2001). Ο πόνος γίνεται μερικώς αντιληπτός στην περιοχή του θαλάμου, αλλά συνειδητοποιείται πλήρως στον εγκεφαλικό φλοιό. Ασαφής, ωστόσο, παραμένει ο ακριβής μηχανισμός πυροδότησης του επώδυνου ερεθίσματος και η κατάληξή του.

Καταλήγουμε, λοιπόν, πως πρόκειται για μια κατάσταση γενικευμένης υπερευαισθησίας η οποία διαμορφώνεται από το προφίλ του κάθε ασθενούς σε συνδιασμό με γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν την επεξεργασία των πληροφοριών από τον εγκέφαλο.

Κλινική εικόνα ημικρανίας

Ημικρανία χωρίς αύρα

Η ημικρανία χωρίς αύρα, παλαιότερα γνωστή και ως κοινή ή απλή ημικρανία, είναι η συχνότερη μορφή ημικρανίας, με ετήσιο επιπολασμό 8% στον γενικό πληθυσμό. Η ημικρανική κρίση χαρακτηρίζεται από τις εξής διαδοχικές φάσεις (Blau 1992):

- Πρόδρομα συμπτώματα.
- Ημικρανική αύρα.
- Κεφαλαλγία και συνοδά συμπτώματα.
- Υποχώρηση.
- Αποκατάσταση στο φυσιολογικό.

Στην ημικρανία χωρίς αύρα δεν εμφανίζονται πρόδρομα, εστιακά νευρολογικά συμπτώματα (αύρα). Η κλινική της εικόνα χαρακτηρίζεται από ετερόπλευρη εντόπιση, μέτριας ή υψηλής έντασης, η οποία επιδεινώνεται με τις φυσικές δραστηριότητες και σφύζων χαρακτήρα. Σε ορισμένους ασθενείς παρατηρούνται συνοδά συμπτώματα όπως εμετός- ναυτία, ηχοφοβία, φωτοφοβία και οσμοφοβία. Για να θεωρηθεί ένας ασθενής ημικρανικός, θα πρέπει να αναφέρει τουλάχιστον 5 κρίσεις, διάρκειας 4-72 ωρών έκαστη. Συνεπώς η ημικρανία ορίζεται περισσότερο σαν διαταραχή, παρά σαν πάθηση, δεδομένου ότι ένας ασθενής μπορεί να νοσήσει 4 φορές στην ζωή του χωρίς να ονομάζεται ημικρανικός. Η ημικρανία, δηλαδή, θεωρείται νόσος όταν αυξάνεται η συχνότητα των κρίσεων της. Τέλος, θα πρέπει πάντοτε σε πρώτη φάση να γίνεται ενδελεχής νευρολογικός και παρακλινικός έλεγχος, όποτε κρίνεται απαραίτητο, με σκοπό τον αποκλεισμό ενδεχόμενης υποκείμενης πάθησης.

- Πρόδρομα συμπτώματα.

Τα πρόδρομα συμπτώματα εμφανίζονται πριν την εμφάνιση της ημικρανίας και προειδοποιούν τον ασθενή για την επακόλουθη κεφαλαλγία. Τα δυσάρεστα συμπτώματα είναι, κυρίως, το αίσθημα κόπωσης, η ναυτία, η νύστα και το έντονο χασμουρητό, η μειωμένη όρεξη, η απώλεια της συγκέντρωσης και η απόσπαση της προσοχής, η μειωμένη δραστηριότητα, το αίσθημα δυσανεξίας και ο καταθλιπτικός τρόπος σκέψης. Αντιθέτως, τα πρόδρομα συμπτώματα ενδέχεται να είναι και θετικά όπως η υπερδραστηριότητα, η εγρήγορση, το αίσθημα ευεξίας, η υπερευαισθησία σε ήχους και φως, η ευρεθιστότητα, η αυξημένη όρεξη και η συχνουρία.

Ο μηχανισμός με τον οποίο εμφανίζονται τα πρόδρομα συμπτώματα δεν είναι αποσαφηνισμένος, αν και οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν σε εμπλοκή του μεταιχμιακού συστήματος (Anthony & Rasmussen 1993). Επίσης, δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένο το ποσοστό των ατόμων που αναφέρουν πρόδρομα συμπτώματα πριν την έναρξη της ημικρανίας τους.

- Η εντόπιση του πόνου.

Η εντόπιση του πόνου στην ημικρανία είναι συνήθως ετερόπλευρη. 40% των ασθενών αναφέρουν ετερόπλευρη ημικρανία, 40% αναφέρουν αμφοτερόπλευρη εντόπιση και το υπόλοιπο 20% αναφέρει ότι ο πόνος ξεκινά από την μια πλευρά και επεκτείνεται σταδιακά και προς την αντίθετη (Silberstein et al 2001).

- Ο χαρακτήρας του πόνου.

Η ένταση της κεφαλαλγίας είναι μέτρια έως υψηλή. Συνήθως ξεκινά ήπια και σταδιακά αυξάνεται σε διάστημα 30-90 λεπτών. Η εντόπιση του πόνου μπορεί να βρίσκεται στον αυχένα, το μέτωπο, τους κροτάφους, ακόμη και την περιοφθαλμική

περιοχή , και να επεκτείνεται προοδευτικά σε όλο το κεφάλι. Η ημικρανική κρίση διαρκεί ,κατά μέσο όρο, 24 ώρες αλλά δεν είναι λίγες οι φορές που η διάρκειά της μπορεί να φτάσει τις 2-3 ημέρες. Ο χαρακτήρας του πόνου περιγράφεται από τους νοσούντες ως συσφικτικός, εκρηκτικός ή σφύζων, μιμούμενος τον καρδιακό παλμό (Campbell 1990).

- Η συχνότητα των κρίσεων.

Η μέση συχνότητα ημικρανικών κρίσεων κυμαίνεται σε 1-2 ανά εξάμηνο. Παρ' όλα αυτά, η τιμή αυτή ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή, με ορισμένους ασθενείς να υποφέρουν από 1 φορά ανά έτος , έως 2 φορές ημερησίως. Ο διαχωρισμός της ημικρανίας με βάση την συχνότητά της, την ταξινομεί σε επεισοδιακή και χρόνια. Η επεισοδιακή ημικρανία χαρακτηρίζεται από λιγότερες από 180 κρίσεις ανά έτος και λιγότερος από 15 ημέρες τον μήνα, ενώ αντίθετα στην χρόνια εμφανίζονται περισσότερες από 180 κρίσεις τον χρόνο και ο ασθενής υποφέρει περισσότερες από 15 ημέρες τον μήνα.

- Συνοδά συμπτώματα.

Οι Rasmussen & Olessen το 1992 ανέφεραν ότι σε ασθενείς με ημικρανία, η ναυτία και η φωτοφοβία παρατηρούνται σε ποσοστό 95%, η ηχοφοβία σε ποσοστό 98%, η απώλεια της όρεξης σε ποσοστό 80%, ο εμετός σε ποσοστό 62% και η διάρροια σε ποσοστό 8%. Η ημικρανία απαντάται και στην παιδική ηλικία, όπου τα κυριότερα συνοδά συμπτώματα είναι ο ίλιγγος και το κοιλιακό άλγος. Μάλιστα, πολλοί ασθενείς αναφέρουν ότι μετά τον εμετό και τον ύπνο ανακουφίζονται σχεδόν πλήρως από τον πόνο. Μετά το τέλος της ημικρανικής κρίσης, επέρχεται η αποδρομή των συμπτωμάτων, με κύρια συμπτώματα την εξάντληση, την κόπωση και την νύστα. Τέλος, ορισμένα συμπτώματα επιμένουν για 24 ώρες μετά το τέλος της κρίσης, όπως το αίσθημα βάρους και κόπωσης, η απώλεια της όρεξης και η πτώση της ενεργητικότητας και της διάθεσης.

Ημικρανία με αύρα

Η ημικρανία με αύρα χαρακτηρίζεται από εστιακά, νευρολογικά συμπτώματα, που διαρκούν από 10 λεπτά έως 1 ώρα και εμφανίζονται πριν την κεφαλαλγία. Ο ετήσιος επιπολασμός της είναι 2% στον γενικό πληθυσμό. Η κεφαλαλγία εγκαθίσταται αμέσως μετά την αύρα ή μεσολαβεί μεταξύ τους ένα χρονικό διάστημα ελεύθερο συμπτωμάτων, λιγότερο της μίας ώρας. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, η κεφαλαλγία ξεκινά ταυτόχρονα με την αύρα ή λίγο πριν από αυτήν. Η αύρα θα πρέπει να διαφοροδιαγνώσκεται από τα πρόδρομα συμπτώματα που προηγούνται της ημικρανίας , καθώς και από μόνιμες εστιακές νευρολογικές

αλλοιώσεις. Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε ενδελεχή νευρολογικό και παρακλινικό έλεγχο, πριν τεθεί η διάγνωση της αύρας, και σε στενή παρακολούθηση. Αντικειμενικές μέθοδοι επιβεβαίωσης της αύρας είναι η μαγνητική τομογραφία και η αγγειογραφία.

Η αύρα προσβάλει το οφθαλμικό σύστημα, την αίσθηση και τις ανώτερες λειτουργίες της ομιλίας, της ευπραξίας και της μνήμης.

Τα οπτικά συμπτώματα αναπτύσσονται βαθμιαία σε 10 έως 20 λεπτά και διαρκούν λιγότερο από 1 ώρα. Περιλαμβάνουν φωταψίες (λάμψεις, χρώματα, φώτα που αναβοσβήνουν ή πάλλονται ή μετακινούνται στο οπτικό πεδίο), θάμπωμα της όρασης και σκοτεινίασμα του οπτικού πεδίου. Επίσης, οι ασθενείς αναφέρουν την όραση τεθλασμένων γραμμών, οι οποίες αλλάζουν θέση. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται fortification λόγω της ομοιότητας αυτών των γραμμών με οχυρώματα πόλεων. Το θάμπωμα της όρασης μεγαλώνει σε διαστάσεις, καθώς μετακινείται από το κέντρο προς την περιφέρεια. Τα οπτικά «μυγάκια» ή «φωτάκια» με διάρκεια δευτερολέπτων, δεν αποτελούν συμπτώματα αύρας. Επίσης, μόνο όταν το φαινόμενο είναι αμφοτερόπλευρο, η διάγνωση στρέφεται προς την δυσλειτουργία του οπτικού συστήματος. Τέλος, τα έγχρωμα οπτικά φαινόμενα παραμένουν στο οπτικό πεδίο, ακόμη και όταν ο ασθενής κλείσει τα μάτια.

Τα αισθητικά συμπτώματα της αύρας περιλαμβάνουν εστιακές διαταραχές σε χέρια και πρόσωπο, όπως δυσαισθησία, υπαισθησία, αιμωδία και καυσalgία. Σπάνιως, αναφέρεται και αταξία, λόγω της διαταραχής της εν τω βάθει αισθητικότητας.

Οι ανώτερες λειτουργίες που επηρεάζονται κατά την αύρα, προκαλούν κινητική ή/και αισθητική δυσφασία, έλλειψη χρονικού και χωροταξικού προσανατολισμού, παροδική αμνησία ή απώλεια της πρόσφατης μνήμης, αδυναμία εκτέλεσης μαθηματικών υπολογισμών και δυσκολία στην ανάκληση ονομάτων. Σπάνιες αναφορές σχετίζονται με την δυσλεξία, την αλεξία, την αποπροσωποποίηση, τις κρίσεις πανικού, τις οπτικές ψευδαισθήσεις και την αχρωματοψία.

Στην περίπτωση της τυπικής ημικρανίας με αύρα, τα συμπτώματα της αύρας αφορούν ομώνυμες διαταραχές όρασης ή/και μονόπλευρη δυσαισθησία – αιμωδία ή/και μονόπλευρη αδυναμία ή/και αφασία ή κάποια άλλη διαταραχή του λόγου.

Η αιτιοπαθογένεια της αύρας σχετίζεται με παροδικές αγγειακές ή νευρωνικές διαταραχές και εξαρτάται από κληρονομικούς παράγοντες. Σε αντίθεση με την ημικρανία χωρίς αύρα που επηρεάζεται από συνδιασμό περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων, η ημικρανία χωρίς αύρα συνδέεται σχεδόν αποκλειστικά με γενετικούς αιτιολογικούς παράγοντες.

Άλλες μορφές ημικρανίας

Εκτός από την ημικρανία με ή χωρίς αύρα, αναφέρονται και άλλες μορφές ημικρανίας όπως η ημικρανία με παρατεταμένη αύρα, η οικογενής ημιπληγική ημικρανία, η ημικρανία της βασικής αρτηρίας, η ημικρανική αύρα χωρίς κεφαλαλγία, η οφθαλμοπληγική ημικρανία(σπάνια μορφή, με παροδικές παραλύσεις οφθαλμικών νεύρων), η ημικρανία με οξείας έναρξης αύρα, η καταμήνια ημικρανία και η αμφιβληστροειδική ημικρανία.

Επιπλοκές ημικρανίας

Οι επιπλοκές της ημικρανίας περιλαμβάνουν δύο καταστάσεις. Η πρώτη συμβαίνει όταν η ημικρανία διαρκεί περισσότερο από 72 ώρες και ονομάζεται ημικρανική κατάσταση. Στην περίπτωση αυτή, η κεφαλαλγία είναι συνεχής, αν και μπορεί να μεσολαβούν ασυμπτωματικά διαστήματα μικρότερα των 4 ωρών. Η ημικρανική κατάσταση παρατηρείται συνήθως σε περιπτώσεις κατάχρησης φαρμάκων, όπου η ημικρανία είναι ανθεκτική στην φαρμακευτική αγωγή, ή σε περιπτώσεις χρόνιας ημικρανίας. Για την τεκμηρίωση της διάγνωσης, απαιτείται ενδελεχής παρακλινικός έλεγχος.

Η δεύτερη επιπλοκή αφορά το ημικρανικό έμφρακτο, όπου η αύρα διαρκεί περισσότερο από 1 ώρα, τα εστιακά νευρολογικά συμπτώματα επιμένουν για περισσότερο από 7 ημέρες και άλλα αίτια εμφράκτου του ΚΝΣ έχουν αποκλειστεί. Η πρόγνωσή του είναι γενικά καλή και η θεραπεία που ακολουθείται είναι ίδια με αυτή της ισχαιμίας του ΚΝΣ.

Διαφορική διάγνωση

Η ημικρανία θα πρέπει να διαφοροδιαγνώσκεται από μια σειρά παθήσεων με ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά. Συνοπτικά αναφέρονται οι παρακάτω συχνότερες παθήσεις, που μιμούνται την ημικρανία:

- Κεφαλαλγία λόγω τραύματος στην κεφαλή (χρήζει διερεύνησης για υποσκληρίδιο αιμάτωμα).
- Κεφαλαλγία που σχετίζεται με αγγειακές διαταραχές.
 - ✓ Υπαραχνοειδές αιμάτωμα.
 - ✓ Μη ραγείσα αγγειακή δυσπλασία.
 - ✓ Φαιοχρωμοκύτωμα.
 - ✓ Προεκλαμψία.

- ✓ Φλεβική θρόμβωση.
- ✓ Ενδοεγκεφαλική και υπαραχνοειδής αιμορραγία.
- ✓ Κακοήθης υπέρταση.
- Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση.
 - ✓ Χωροκατακτητικές εξεργασίες.
- Κεφαλαλγία που σχετίζεται με κεφαλική λοίμωξη.
 - ✓ Μηνιγγίτιδα, συνήθως ιογενούς αιτιολογίας.
 - ✓ Κροταφική αρτηρίτιδα.
- Κεφαλαλγία που σχετίζεται με την χρήση ή στέρηση ουσιών (π.χ. φάρμακα, αλκοόλ).
- Κεφαλαλγία σχετιζόμενη με μη κεφαλική λοίμωξη.
- Κεφαλαλγία σχετιζόμενη με μεταβολικές διαταραχές.
 - ✓ Υποξαιμία.
 - ✓ Υπογλυκαιμία.
- Νευραλγίες- προσωπαλγίες.

Θεραπεία ημικρανίας

Εφόσον, ο θεράπων ιατρός προβεί σε ενδελεχή έλεγχο του ιστορικού και της κλινικής και παρακλινικής κατάστασης του ασθενούς και, έπειτα από προσεκτική διαφοροδιάγνωση, καταλήξει στην διάγνωση της ημικρανίας, οφείλει να ενημερώσει τον ασθενή σχετικά με το πρόβλημά του. Η επιμόρφωση των ασθενών σχετικά με την πάθηση είναι υψίστης σημασίας, καθώς βάσει ερευνών, επιδρά σημαντικά στην αρχική ανακούφιση του ασθενούς (Kangasniemi & Welch 1993, Silberstein 1993). Σε δεύτερη φάση, σχεδιάζεται ένα εξατομικευμένο σχέδιο θεραπείας βασισμένο στην φύση της διαταραχής και στο προφίλ του ασθενούς. Η διαχείριση του ασθενούς εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της ημικρανίας, την πιθανή συννοσηρότητα άλλων παθήσεων και την ανθεκτικότητα του οργανισμού του στις διάφορες θεραπείες. Επιπλέον, η θέσπιση μιας σχέσης αμοιβαίας εμπιστοσύνης μεταξύ ασθενή και θεράποντα, είναι απαραίτητη. Ο ασθενής καλείται, επίσης, να σημειώνει τις κεφαλαλγίες του σε ένα ημερολόγιο κεφαλαλγιών, με σκοπό την στενή παρακολούθηση της ημικρανίας του και την ορθότερη αντιμετώπισή τους.

Η αντιμετώπιση της ημικρανίας είναι, σε πρώτη φάση, συμπεριφορική και κατόπιν φαρμακευτική. Εκτός από τα φαρμακευτικά μέσα, υπάρχουν και συντηρητικά- φυσικά μέσα θεραπείας, όπως η βιοανάδραση, οι τεχνικές χαλάρωσης και η συμπεριφορική και ψυχοθεραπευτική αντιμετώπιση (Gauthier et al 1981, McGrath et al 2000, Sorbi et al 1989, Richardson &

Grath 1990). Τέλος, η θεραπευτική προσέγγιση δεν φαίνεται να παρουσιάζει διαφορές μεταξύ ημικρανίας με και χωρίς αύρα.

Θεραπεία των ημικρανικών κρίσεων

Η θεραπεία των ημικρανικών κρίσεων είναι συμπτωματική, καθώς στόχο έχει την άμεση ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο. Τα φάρμακα που χορηγούνται είναι μη ειδικά αντι-ημικρανικά ή ειδικά αντι-ημικρανικά. Μια συμπτωματική αντιμετώπιση θεωρείται επιτυχής, όταν ο πόνος έχει εξαλειφθεί 2 ώρες μετά την χορήγηση του φαρμάκου.

Μαζί με την χορήγηση του βασικού φαρμάκου, θα πρέπει να συστήνεται και ένα φάρμακο «διαφυγής», στο οποίο ο ασθενής θα καταφεύγει στην περίπτωση που ο πόνος εξακολουθεί να είναι έντονος, 2 ώρες μετά την λήψη του βασικού φαρμάκου (με τιμή άνω των 5/10, με βάση την κλίμακα αξιολόγησης του πόνου VAS). Το φάρμακο «διαφυγής» θα πρέπει να ανήκει σε διαφορετική κατηγορία από το βασικό και να χορηγείται παρεντερικά, με σκοπό την καλύτερη και ταχύτερη απορρόφησή του. Θα πρέπει να τονισθεί στον ασθενή, ότι εάν το βασικό φάρμακο δεν τον ανακουφίσει επαρκώς, η αύξηση της δόσης του δεν θα είναι αποτελεσματική και ότι στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να καταφύγει στο φάρμακο «διαφυγής». Η μόνη περίπτωση στην οποία θα πρέπει να επαναληφθεί η λήψη του βασικού φαρμάκου είναι η υποτροπή της ημικρανίας, δηλαδή εάν επανεμφανιστεί μέσα σε 24 ώρες ο πόνος που είχε αρχικά υποχωρήσει. Η πιθανή υποτροπή εμφανίζεται στο 1/3 των ασθενών και αποτελεί το σημαντικότερο μειονέκτημα της συμπτωματικής θεραπείας.

Τα **μη ειδικά αντι-ημικρανικά** που χορηγούνται συνήθως είναι τα εξής:

- Απλά αναλγητικά.
 - ✓ Ασπιρίνη.
 - ✓ Παρακεταμόλη.
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ).
 - ✓ Ναπροξένη.
 - ✓ Τολφенаμικό οξύ.
 - ✓ Ιβουπροφένη.
 - ✓ Ινδομεθακίνη.
 - ✓ Μεφенаμικό οξύ.
 - ✓ Φλουφенаμικό οξύ.
 - ✓ Νατριούχος δικλοφαινάκη.
- Αγωνιστές ντοπαμίνης.

- ✓ Μετοκλοπραμίδη.
- ✓ Χλωροπρομαζίνη.
- ✓ Προχλωροπεραζίνη.
- Βενζοδιαζεπίνες.
 - ✓ Διαζεπάμη.
- Ναρκωτικά αναλγητικά.
 - ✓ Κωδεΐνη.
 - ✓ Μορφίνη.
 - ✓ Δεξτροπροποξυφαΐνη.

Τα **ειδικά αντι-ημικρανικά** που χρησιμοποιούνται κυρίως είναι τα εξής:

- Τριπτάνες.
 - ✓ Σουματριπτάνη.
 - ✓ Ζολμιτριπτάνη.
 - ✓ Ναρατριπτάνη.
 - ✓ Ριζατριπτάνη.
 - ✓ Ελετριπτάνη.
 - ✓ Αλμοτριπτάνη.
 - ✓ Φλοβατριπτάνη.
- Παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας.
 - ✓ Εργοταμίνη & καφεΐνη.
 - ✓ Διυδροεργοταμίνη.
- Συνδιασμοί.
 - ✓ Ασπιρίνη & μετοκλοπραμίδη.
 - ✓ Ασπιρίνη & παρακεταμόλη & καφεΐνη.

Απλά αναλγητικά & ΜΣΑΦ

Η ασπιρίνη, η ιβουπροφένη, το τολφεναμικό οξύ, η ναπροξένη, η ινδομεθακίνη και η νατριούχος δικλοφενάκη, φαίνεται πως έχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις ημικρανικής κρίσης (Kloster et al 1992, Tokola et al 1984, Tfelt-Hansen & Olesen 1984, Hakkarainen et al 1978, Boureau et al 1994, Hakkarainen et al 1989, Peatfield et al 1983, Johnson et al 1985).

Η παρακεταμόλη δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, εκτός εάν συνδιαστεί με ασπιρίνη και καφεΐνη. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια αυτών των σκευασμάτων είναι ο εθισμός (Silbestrein 1993, Tfelt-Hansen & Olesen 1984, Tokola 1988, Tfelt-Hansen et al 1995).

Η ασπιρίνη συνδιασμένη με μετοκλοπραμίδη έχει θετικά αποτελέσματα. Η μέγιστη ημερήσια δόση ασπιρίνης δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 4 mg και δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με πεπτικά προβλήματα και αιμορραγική τάση. Η ασπιρίνη

χαρακτηρίζεται από κεντρικούς σεροτονινεργικούς μηχανισμούς δράσης (Silberstein 1993, Welch 1993, Raskin 1990, Tfelt- Hansen & McEwprn 2000).

Η ναπροξένη είναι ένα αποτελεσματικό φάρμακο , το οποίο δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 750-850 mg ημερησίως. Χορηγούμενη από το ορθό, προσφέρει το πλεονέκτημα της καλύτερης απορρόφησης και του περιορισμού των ανεπιθύμητων δράσεων. Έχει βρεθεί ότι μειώνει την ένταση του πόνου, την ναυτία και την φωτοφοβία αλλά δεν είναι εξίσου αποτελεσματική στην μείωση της διάρκειας της κρίσης. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με άσθμα, υπέρταση, τάση αιμορραγίας και δυσλειτουργία του πεπτικού. Δρά τόσο περιφερικά, όσο και κεντρικά. Πιο συγκεκριμένα, αναστέλλει την δημιουργία προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ, παρατείνει την ανακύκλωση κατεχολαμινών και σεροτονίνης και εμποδίζει την απελευθέρωση σεροτονίνης (Raskin 1990, Bromm et al 1992, Brune et al 1991, Buzzi et al 1990, Pradalier & Vincent 1992).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ είναι η υπέρταση, το οίδημα και η πρόκληση φαρμακοπεαγώμενης, αντιδραστικής κεφαλαλγίας σε περιπτώσεις κατάχρησης (Insel 1991, Clive & Stoff 1984, Patrono & Dunn 1987, Oates et al 1988).

Παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας

Τα παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας είναι η εργοταμίνη και η διυδροεργοταμίνη (DHE). Και οι δύο ουσίες είναι κλασσικοί ανταγωνιστές των 5-HT₁ υποδοχέων και χρησιμοποιούνται κυρίως για παρεντερική χορήγηση. Η δράση τους είναι κυρίως αγγειοσυσπαστική , μέσω των σεροτονινεργικών υποδοχέων των λείων μυϊκών ινών. Τόσο η εργοταμίνη, όσο και η DHE, αντενδείκνυται σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης, υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας, σπηττικών καταστάσεων και περιφερικών αγγειοπαθειών (Silberstein 1993).

Η εργοταμίνη αποτέλεσε για πολλά χρόνια το φάρμακο εκλογής για έντονες ημικρανικές κρίσεις (Silberstein 1993, Welch 1993, Lance 1992). Ο κύριος μηχανισμός δράσης της είναι η αναστολή της επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις (Silberstein 1993, Tfelt- Hansen & Saxena 2000). Βάσει ερευνών, η αποτελεσματικότητά της είναι μεγαλύτερη από αυτή της ασπιρίνης, αλλά μικρότερη συγκριτικά με τις τριπτάνες. Χορηγείται από το στόμα ή το ορθό σε δοσολογία 1-2 mg, με καλύτερη απορρόφηση να προσφέρει η λήψη από το ορθό (Hakkarainen et al 1978 & 1989, Kangasneimi & Kaaja 1992, Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group 1991, Tfelt- Hansen & Saxena 2000, Hakkarainen & Allommen 1982). Σε μέτριας έντασης κεφαλαλγία, η ενδεικνυόμενη μέθοδος λήψης της είναι μισό υπόθετο στην αρχή του πόνου και το υπόλοιπο 2-4 ώρες μετά. Συχνά συνδιάζεται με καφεΐνη, για αύξηση της

αγγειοσπαστικής της δράσης (Tfelt-Hansen & Johnson 1993). Το 50% των ασθενών που εμφανίζουν αντιδραστική κεφαλαλγία λόγω φαρμάκων, είχαν προβεί σε κατάχρηση εργοταμίνης. Επομένως, θα πρέπει να τονίζεται στον ασθενή ότι η μέγιστη εβδομαδιαία δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 4mg, δηλαδή τα 2 χάπια (Silberstein 1993).

Η DHE είναι παράγωγο της εργοταμίνης. Σε σχέση με την εργοταμίνη, η DHE έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και ταχύτερη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό. Οι δράσεις της είναι ίδιες με αυτές της εργοταμίνης, αλλά η αντι-α-αδρενεργική της δράση είναι ισχυρότερη και, επομένως, χαρακτηρίζεται από ασθενέστερο αγγειοσπαστικό παράγοντα. Ταυτόχρονα, δρά κυρίως στις φλέβες, παρά στις αρτηρίες, γεγονός που βοηθά στην μεγαλύτερη ανακούφιση του ασθενούς από τα φυτικά συμπτώματα (Silberstein 1993, Tfelt-Hansen & Johnson 1993, Tfelt-Hansen & Lipton 1993). Επιπλέον, έχει περισσότερο ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε σχέση με την εργοταμίνη, στην αντιμετώπιση και πρόληψη των ημικρανικών κρίσεων (Tfelt-Hansen 2000). Επιδρά θετικά στην ναυτία και τον ημικρανικό πόνο και χορηγείται παρεντερικά, ενδοφλέβια, υποδόρια και ενδομυϊκά (Tfelt-Hansen & Lipton 1993). Η ενδεικνυόμενη ενδοφλέβια δόση είναι 1mg ανά 8 ώρες και η ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 3mg. Τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τοπικές αντιδράσεις όπως το οίδημα, ο πόνος και η ερυθρότητα, η διάρροια, ο εμετός και η ναυτία (Olesen 1991, Wheeker 1993).

Τριπτάνες

Οι τριπτάνες αποτελούν τα κατεξοχήν ειδικά αντι-ημικρανικά φάρμακα. Πρόκειται για σεροτονινεργικούς αγωνιστές που αλληλεπιδρούν με υποδοχείς 5-HT (κυρίως τους τύπους 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1F}) (Tfelt-Hansen & Saxena 2000, Connor et al 1992, Saxena & Tfelt-Hansen 1993). Αποτελούν φάρμακο εκλογής για μέτριες και σοβαρές κεφαλαλγίες καθώς η ανωτερότητά τους έναντι όλων των υπολοίπων αντι-ημικρανικών φαρμάκων, είναι αποδεδειγμένη. Ο μηχανισμός δράσης τους επηρεάζει τόσο το ΚΝΣ όσο και το ΠΝΣ. Πιο συγκεκριμένα, προκαλούν αγγειοσπασση στο καρωτιδικό σύστημα και ιδιαίτερα στις μεγάλες αρτηρίες της σκληράς μήνιγγας. Επίσης, εμποδίζουν την εξαγγείωση πλάσματος και πρωτεϊνών, μειώνουν τη συγκέντρωση του πεπτιδίου του γονιδίου της καλσιτονίνης και επιδρούν στα επίπεδα των νευρομεταβιβαστών στο ΚΝΣ (Huorey et al 1991, Caekebeke 1992, Buzzi & Moskowitz 1990, Mitsikostas et al 1996, Goadsby & Edvinsson 1991, Tfelt-Hansen et al 2000). Αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ισχαιμία του ΚΝΣ (ημιπληγική ημικρανία), στο ημικρανικό έμφρακτο, στην αμφιβληστροειδική ημικρανία, στην ημικρανία της βασικής αρτηρίας, στην ημικρανία με παρατεταμένη αύρα και σε εγκύους. Επίσης, δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με υπέρταση, ισχαιμική νόσο και περιφερικές

αγγειοπάθειες, διότι οι τριπτάνες επηρεάζουν το εύρος των αγγείων του μυοκαρδίου (Hills & Macintyre 1993, Macintyre et al 1993).

Η πρώτη τριπτάνη που κυκλοφόρησε ήταν η σουματριπτάνη. Διατίθεται σε όλες τις πιθανές μορφές, αν και τα καλύτερα αποτελέσματα σημειώνονται στην υποδόρια λήψη της, σε δόση 6mg. Σε λήψη από το στόμα, η ενδεικνυόμενη δοσολογία είναι 100mg (Cuttler et al 1995, 1996). Επίσης, συναντάται σε μορφή ρινικών ψεκασμών σε δόσεις 20-40mg, καθώς και ενδομυϊκά και από το ορθό (Kelly et al 1997, Tepper et al 1998, Schoenen et al 1994, Tansey et al 1993, Ferrari 1993, Saxena & Tfelt-Hansen 1993, Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group 1991). Η δεύτερη δόση της δεν προσφέρει περισσότερη αναλγησία, επομένως θα πρέπει να αποφεύγεται. Ανακουφίζει τον ασθενή από τον πόνο σε διάστημα 2-4 ωρών, παρ' όλα αυτά εμφανίζει μεγάλο ποσοστό υποτροπών (40% των ασθενών), λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής της (2 ώρες)(Dahlof 1992). Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται σε ποσοστό 3-5% και περιλαμβάνουν αίσθημα έξαψης, σύσφιξης, βάρους και πίεσης στην περιοχή του θώρακα και του προσώπου (Hillis & Macintyre 1993), ενώ στην περίπτωση των ρινικών ψεκασμών έχουν παρατηρηθεί αλλοιώσεις της γεύσης. Η πιο συχνή παρενέργεια είναι ο τοπικός πόνος που προκύπτει από την έμπαρση της βελόνας, όταν χορηγείται ενδομυϊκά (Welch 1993).

Εκτός από την σουματριπτάνη, υπάρχουν και άλλα είδη τριπτανών, με καλύτερες φαρμακοκινητικές ικανότητες. Οι νεότερες τριπτάνες είναι η ζολμιτριπτάνη, η ναρατριπτάνη, η ριζατριπτάνη, η ελετριπτάνη, η αλμοτριπτάνη και η φλοβατριπτάνη.

Η ζολμιτριπτάνη έχει ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην πρόληψη της υποτροπής της κεφαλαλγίας (Dowson 1996).

Η ριζατριπτάνη, όταν χορηγείται από το στόμα, προσφέρει την ταχύτερη απορρόφηση (Cuttler et al 1996, Visser et al 1996, Teall et al 1998).

Η ναρατριπτάνη προσφέρει την λιγότερη αναλγησία, σε σχέση με τις άλλες τριπτάνες, αλλά έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από την σουματριπτάνη και επομένως μειωμένη πιθανότητα υποτροπών (Klassen et al 1997, Mathew et al 1997).

Ωστόσο, τον μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής διαθέτει η φλοβατριπτάνη (έως 25-30 ώρες), καθιστώντας την το φάρμακο εκλογής σε ασθενείς με αυξημένο ιστορικό υποτροπών (Cabarrocas & Zayas 1998, Ryan & Keywood 1998, Goldstein & Keywood 1998, Rapoport 1998).

Όταν οι τριπτάνες συνδιάζονται με αναστολείς MAO, λιθίου ή επαναπρόσληψης σεροτονίνης, προκύπτει το σύνδρομο σεροτονίνης, το οποίο χαρακτηρίζεται από

πυρετό, υπομανία, διέγερση, μυοκλονίες, τρόμο και υπέρταση (Matthew et al 1996).

Ανταγωνιστές ντοπαμίνης

Οι ανταγωνιστές ντοπαμίνης με κλινικό ενδιαφέρον στην περίπτωση των ημικρανιών είναι η μετοκλοπραμίδη, η χλωροπρομαζίνη, η προχλωροπεραζίνη και η δομπεριδόνη.

Η μετοκλοπραμίδη έχει θετικά αποτελέσματα στην ύφεση της κρίσης, την άρση της ναυτίας, λόγω της καλύτερης απορρόφησής της σε σχέση με τους υπόλοιπους ανταγωνιστές. Συνήθως χορηγείται συνδιαστικά με άλλα φάρμακα (κυρίως ΜΣΑΦ) ή μόνη της, σε ενδοφλέβια μορφή, σε δοσολογία 10-20mg (Silbestein 1993, Tfelt-Hansen et al 1995, Tek et al 1990, Tfelt-Hansen & Olesen 1980).

Η χλωροπρομαζίνη δεν είναι αποτελεσματική ενδομυϊκά, παρά μόνο ενδοφλέβια σε δοσολογία 10mg (Tokola 1988, Jones et al 1989). Χορηγείται, κυρίως, σε σοβαρές μορφές ημικρανίας με ανθεκτικότητα σε άλλα φάρμακα.

Οι κύριες αντενδείξεις αυτής της κατηγορίας είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η υπόταση και οι εξωπυραμιδικές συνδρομές (Baldessarini 1991, Εθνικό Συνταγολόγιο). Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπόταση και η υπνηλία (Gray et al 1999, Tfelt-Hansen & Johnson 1993). Ο μηχανισμός δράσης τους δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Παρ' όλα αυτά, η αντιεμετική δράση τους, η αντισεροτονινεργική δράση τους και η τροποποίηση των κεντρικών οδών του πόνου είναι τεκμηριωμένα (Lipton & Tfelt-Hansen 1993, Tfelt-Hansen & Johnson 1993, Bell et al 1990, Peroutka 1997).

Βενζοδιαζεπίνες

Στην κατηγορία των βενζοδιαζεπινών, κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι διαζεπάμες, μόνες τους ή σε συνδιασμό με ΜΣΑΦ ή αναλγητικό (Tiller 1994). Ο πιθανός μηχανισμός δράσης τους είναι μέσω του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), ο υποδοχέας του οποίου αποτελεί σύμπλοκο με τον υποδοχέα των βενζοδιαζεπινών (Rall 1991).

Ναρκωτικά αναλγητικά

Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας χρησιμοποιούνται σπάνια σε περιπτώσεις οξείας ημικρανικής κρίσης, λόγω της τάσης ουσιοεξάρτησης που δημιουργούν (Langermark & Olesen 1984). Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι η κωδεΐνη, η οποία χορηγείται σε συνδιασμό με απλό αναλγητικό, από το στόμα ή το ορθό (Somerville 1976, Gallagher 1986, Boureau et al 1994, Gawel et al 1990). Ενδείξεις για την χορήγηση αυτών των φαρμάκων είναι η αντίσταση του

οργανισμού σε άλλη κατηγορία φαρμάκων ,είτε ως θεραπεία διαφυγής (Tfelt-Hansen & Lipton 1993). Η κύρια δράση τους είναι η τροποποίηση των κεντρικών οδών του πόνου (Gallagher 1986, Tfelt-Hansen & Lipton 1993).

Αντι-ημικρανικά φάρμακα υπό μελέτη

Η επιστήμη στρέφεται όλο και περισσότερο στην επεξήγηση των μηχανισμών δράσης ορισμένων φαρμάκων που παραμένουν ακόμη ασαφείς, καθώς και στην απόδοση απαντήσεων σε ερωτήματα που αφορούν την φαρμακοεπαγώμενη κεφαλαλγία και την αντιμετώπιση των υποτροπών. Επιπλέον, νέα δεδομένα ανακύπτουν, ολοένα και περισσότερο, στον τομέα της φαρμακευτικής αντιμετώπισης. Στα υπό μελέτη πειραματικά φαρμακευτικά μοντέλα, ανήκουν οι ειδικοί ανταγωνιστές των 5-HT_{1F} υποδοχέων, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων CGRP, οι ανταγωνιστές της συνθέτασης του μονοξειδίου του αζώτου, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων του γλουταμικού, τα μονοκλωνικά αντισώματα και η βοτουλινική τοξίνη α.

Χρόνια προφυλακτική αγωγή της ημικρανίας

Η χρόνια προφυλακτική αγωγή κατά της ημικρανίας χορηγείται σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών και εφόσον ο θεράπων λάβει υπ' όψη του τους εξής βασικούς παράγοντες. Σε ένα μεγάλο ποσοστό, συστήνεται σε ασθενείς που υποφέρουν από συχνές υποτροπές, παρά την λήψη της συμπτωματικής αγωγής, οι οποίες υποβαθμίζουν την λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής. Επίσης, ενδείκνυται σε ανθεκτικότητα του ασθενούς στην συμπτωματική θεραπεία, σε αδυναμία λήψης συμπτωματικής αγωγής λόγω αντενδείξεων ή ανεπιθύμητων ενεργειών και σε μη ανταπόκριση του ασθενούς σε μη φαρμακευτικά μέσα αντιμετώπισης. Δίδεται, επίσης, σε αυξημένη συχνότητα ημικρανικών κρίσεων (περισσότερες από 2-3 ανά μήνα), σε ειδικές μορφές ημικρανίας (αμφιβληστροειδική ημικρανία, οικογενής και σποραδική ημιπληγική, ημικρανία της βασικής αρτηρίας και ημικρανία με παρατεταμένη αύρα) και σε περιπτώσεις συννοσηρότητας (κατάθλιψη, στεφανιαία νόσος, υπέρταση, αγχώδεις διαταραχές, επιληψία και αθηρωμάτωση), όπου στοχεύει στην αντιμετώπιση και των δύο παθήσεων. Επιπλέον, συστήνεται σε κατάχρηση φαρμάκων (φαρμακοεπαγώμενη κεφαλαλγία), σε επιπλοκές ημικρανίας (χρόνια ημικρανία, συνεχής ημικρανία, ημικρανικό έμφρακτο, επιμένουσα αύρα χωρίς έμφρακτο και σπασμοί λόγω ημικρανίας) και σε περιοδικά σύνδρομα παιδικής ηλικίας (κοιλιακή ημικρανία, καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος παιδικής ηλικίας και υποτροπιάζων εμετός) (The US Headache Consortium 2000, Cady 1998, Silberstein & Lipton 1997, Welch 1993, Raskin 1990, Lance 1992, Tfelt-Hansen & Welch 2000, Μητσικώστας & Θωμάς 1992).

Σκοπός της προφυλακτικής θεραπείας είναι η καλύτερη ανταπόκριση του ασθενούς στην θεραπεία, η μείωση της συχνότητας, της διάρκειας και της έντασης των κρίσεων και η βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Με βάση το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τον παρακλινικό έλεγχο, επιλέγεται το κατάλληλο, εξατομικευμένο σχέδιο θεραπείας. Ένα εκ των βασικότερων κριτηρίων επιλογής φαρμάκου είναι η συννοσηρότητα, όπου επιλέγεται ένα φάρμακο που στοχεύει να βοηθήσει και τις δύο παθήσεις. Παραδείγματος χάρη, σε ημικρανικούς ασθενείς με ισχαιμία ΚΝΣ, το φάρμακο εκλογής είναι η φλουναριζίνη, σε περίπτωση ψυχολογικών παθήσεων επιλέγεται η αμιτριπτυλίνη, σε συνύπαρξη επιληψίας δίνεται το βαλπροϊκό και σε συνύπαρξη υπέρτασης προτιμάται η προπανολόλη ή η ατενολόλη.

Οι κατηγορίες φαρμάκων που δίνονται στην χρόνια προφυλακτική αγωγή ,είναι οι εξής:

Αντιφλεγμονώδη

- Ασπιρίνη
- Τολφенаμικό οξύ
- Ναπροξένη

Σεροτονινεργικά

- Διυδροεργοταμίνη
- Μεθυσεργίδη
- Πιζοτφένιο

Αντικαταθλιπτικά

- Αμιτριπτυλίνη
- Μιανσερίνη
- Μαπροτιλίνη
- Βουσπιρόνη
- Φλουοξετίνη
- Παροξετίνη
- Σετραλίνη

Β-αναστολείς

- Προπανολόλη
- Μετοπρολόλη
- Ατενολόλη

- Ναδολόλη
- Τιμολόλη

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

- Φλουναριζίνη
- Βεραπαμίλη
- Νιμοδιπίνη

Αντιεπιληπτικά

- Βαλπροϊκό
- Γκαμπαπεντίνη
- Τοπιραμάτη

Άλλα φάρμακα

- Μαγνήσιο
- Κλονιδίνη
- Λισουρίδη
- Οιστραδιόλη

Σε ό,τι αφορά τον τρόπο λήψης των φαρμάκων, η προτεινόμενη δόση είναι η ελάχιστη και στόχος είναι η βαθμιαία αύξησή της, έως ότου αρθούν τα συμπτώματα. Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δοσοεξαρτώμενες, επομένως η δοσολογία στον κάθε ασθενή ενδέχεται να υποστεί τροποποιήσεις. Επιπλέον, η υπομονή και η συμμόρφωση του θεραπευόμενου, σύμφωνα με τις οδηγίες του θεραπευτή, είναι ιδιαίτερα σημαντικές και άμεσα εξαρτώμενες από την αμοιβαία σχέση εμπιστοσύνης μεταξύ των δύο και από την επιμόρφωση του ασθενή γύρω από την πάθησή του. Συγκεκριμένα, ο ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει τους λόγους για τους οποίους θα υποβληθεί σε προφυλακτική αγωγή, καθώς και τα οφέλη και τις πιθανές παρενέργειές της.

Η πρώτη επανεξέταση του ασθενούς θα πρέπει να γίνεται σε ένα μήνα, ώστε να αξιολογηθεί η ανταπόκρισή του στην θεραπεία και να ελεγχθούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, άμεσα κλινικά αποτελέσματα είναι ορατά σε 2-3 μήνες, κατά μέσο όρο. Στο μεσοδιάστημα, ο ασθενής καλείται να κρατά ημερολόγιο κεφαλαλγιών, το οποίο θα πρέπει να προσκομίζει την ημέρα του ραντεβού. Κατά αυτόν τον τρόπο, ο θεράπων θα κρίνει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, βάσει της έντασης, της συχνότητας και της διάρκειας τυχόν κρίσεων, καθώς επίσης θα διαπιστώσει πιθανούς εκλυτικούς παράγοντες και ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μια από τις συχνότερες ερωτήσεις των ασθενών, ήδη κιόλας από την πρώτη στιγμή, είναι η χρονική διάρκεια λήψης της αγωγής. Η χρονική διάρκεια λήψης του φαρμάκου είναι ασαφής, καθώς καμία επιστημονική μελέτη δεν έχει θεσπίσει ένα συγκεκριμένο πρωτοκόλλο. Σε γενικές γραμμές, εφόσον οι κρίσεις περιοριστούν τουλάχιστον κατά το ήμισι, ο ασθενής συνεχίζει την αγωγή για 6 μήνες και στην συνέχεια, εφόσον όλα βαίνουν καλώς, προχωρά σε σταδιακή μείωσή της. Σε όλο αυτό το διάστημα, ο ασθενής παρακολουθείται στενά και στην περίπτωση που οι κρίσεις υποτροπιάσουν, η δόση θα πρέπει να επανέρχεται στην αρχική και να διατηρείται σε αυτό το επίπεδο για τουλάχιστον 3 μήνες, πριν την σταδιακή μείωσή της. Συστήνεται, συνήθως, η θεραπεία να μην υπερβαίνει τον ένα χρόνο (Welch 1993). Τέλος, είναι γνωστό ότι οι τροποποιήσεις που συμβαίνουν στους υποδοχείς και τους νευρώνες του ΚΝΣ, εξακολουθούν να υφίστανται για 1-2 χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας, λειτουργώντας προφυλακτικά. Σε αυτό το χρονικό διάστημα, σε περιπτώσεις ημικρανικών κρίσεων, ο ασθενής λαμβάνει συμπτωματική αγωγή.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ)

Η μακροχρόνια χρήση ΜΣΑΦ, ως προφυλακτική αγωγή, είναι αμφιλεγόμενη εξαιτίας του κινδύνου πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών και της πιθανότητας πρόκλησης αντιδραστικής κεφαλαλγίας. Αποτελούν φάρμακα εκλογής σε συγκεκριμένες ημικρανίες, όπως η καταμήνια και η ημικρανία λόγω άσκησης ή υψομέτρου. Σε αυτές τις περιπτώσεις ενδείκνυται η λήψη τους 3 ημέρες πριν την αναμενόμενη έναρξη της κεφαλαλγίας. Από τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, η ναπροξένη φαίνεται να έχει την μεγαλύτερη δραστικότητα και ασφάλεια (Bellavance & Meloche 1990, Welch et al 1985, Ziegler & Ellis 1985, Lindergaard et al 1980). Τα κυριότερα μειονεκτήματά τους είναι η πρόκληση υπέρτασης και οιδήματος λόγω κατακράτησης υγρών.

Σεροτονινεργικά φάρμακα

Τα σεροτονινεργικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ημικρανίας είναι η DHE, η μεθυσσεργίδη, το πιζοτιφένιο και η λισουρίδη.

Η DHE μειώνει αποτελεσματικά την συχνότητα των κρίσεων, κυρίως όταν συνδιάζεται με αμιτριπτυλίνη (Neuman et al 1987, Martucci et al 1983).

Η μεθυσσεργίδη είναι ημισυνθετικό παράγωγο της ερυσιβώδους ολύρας και έχει αποδειχθεί ως το αποτελεσματικότερο στην μείωση της συχνότητας των κρίσεων (Southwell et al 1964, Pedersen & Moller 1966, Drummond 1985, Forssman et al 1972, Anderson 1973). Ωστόσο δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα, διότι έχουν αναφερθεί περιστατικά οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης ως σοβαρή παρενέργεια.

Το πιζοτιφένιο είναι ένας ανταγωνιστής των 5-HT₂ υποδοχέων με αντισταμινική και αντιχολινεργική δράση, το οποίο χρησιμοποιείται συχνά και σε παιδικές μορφές ημικρανίας (Forssman et al 1972, Anderson 1973, Ryan 1968). Δεν ενδείκνυται σε υπέρβαρα άτομα, λόγω της τάσης να αυξάνει την όρεξη. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η υπνηλία και η καταστολή, αντιμετωπίζονται με βραδινή λήψη του φαρμάκου (Tfelt-Hansen & Saxena 1993).

Η λισουρίδη είναι ένα, επίσης, αποτελεσματικό σεροτονινεργικό φάρμακο, αρκετά τεκμηριωμένο (Somerville 1978, Wilkinson et al 1989, Nattero 1991). Η δραστηρότητά του είναι παρόμοια των προαναφερθέντων, αλλά υπερέχει στο γεγονός ότι έχει τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο μηχανισμός δράσης του είναι σεροτονινεργικός και ντοπαμινεργικός και αναστέλει την έκκριση προλακτίνης σε αδενώματα, υπερπρολακτιναιμία κ.λ.π.. Η ενδεικνυόμενη δόση του είναι 0,10mg 2-3 φορές ημερησίως, κατά την διάρκεια του φαγητού.

Αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Σε αυτή την κατηγορία των φαρμάκων, η αμιτριπτυλίνη συνοδεύεται από την ισχυρότερη βιβλιογραφική τεκμηρίωση (Couch & Hassanein 1979, Ziegler et al 1987, 1993, Gomersall & Stuart 1973, AAN 2000, Silberstein 2000). Ο μηχανισμός δράσης τους έγκειται στην ικανότητά της να παρεμποδίζει την επαναπρόσληψη σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Πρόκειται για ένα κλασσικό τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό που ρυθμίζει τους κεντρικούς 5-HT₂ υποδοχείς, προκαλώντας αναλγησία (Mylecharance & Tfelt-Hansen 1993). Διαθέτει τόσο αντι-ημικρανική, όσο και αντικαταθλιπτική δράση, για αυτό το λόγο προτιμάται σε ασθενείς με συνυπάρχουσα κατάθλιψη (Tfelt-Hansen 2000). Χορηγείται, κατά μέσο όρο, σε δόσεις 25-75mg και αντενδείκνυται σε ισχαιμία του μυοκαρδίου, αρρυθμίες, γλαύκωμα κλειστής γωνίας και υπερτροφία προστάτη (Mylecharance & Tfelt-Hansen 1993).

Η μιανσερίνη είναι ένα άλλο φάρμακο αυτής της κατηγορίας, με ασαφή μηχανισμό δράσης.

Στην ίδια κατηγορία ανήκουν και η μαπροτιλίνη, η ιμιπραμίνη, η φεμοξιτίνη και ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI). Στην κατηγορία των SSRI συγκαταλέγονται η σετραλίνη (Zoloft), η παροξετίνη (Seroxat), η φλουοξετίνη (Ladose) και ο αναστολέας της μονοοξειδάσης φενελζίνη (Antony & Lance 1969). Η φλουοξετίνη φαίνεται πως είναι το πιο δραστικό φάρμακο της κατηγορίας SSRI, ιδιαίτερα σε συνυπάρχοντα καταθλιπτικόμορφα στοιχεία, όταν η αμιτριπτυλίνη έχει δοκιμαστεί και δεν ήταν οφέλιμη (Steiner et al 1998).

Ανταγωνιστές β- αδρενεργικών υποδοχέων

Το συνηθέστερο φάρμακο αυτής της κατηγορίας είναι η προπρανολόλη, αν και η δραστηκότητά της φτάνει έως το 65%.

Ο μηχανισμός δράσης τους σχετίζεται, κυρίως, με το κεντρικό κατεχολαμινεργικό σύστημα, το οποίο βρίσκεται σε διέγερση στους ημικρανικούς ασθενείς (Akerman et al 2001, Palmer et al 2000, Tfelt-Hansen & Shanks 2000). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αύξηση του σωματικού βάρους και η βραδυσφυγία. Για την αποφυγή των παραπάνω, χρειάζεται να γίνεται σταδιακή αύξηση. Επίσης, λόγω της μικρής πιθανότητας ισχαιμίας του ΚΝΣ, δεν χορηγούνται σε ασθενείς με ημικρανία της βασικής αρτηρίας και παρατεταμένη αύρα (Evans & Lipton 2001). Επιπλέον, αντενδείκνυται σε αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονοπάθειες, ορθοστατική υπόταση, ιστορικό κατάθλιψης και περιφερική αρτηριοπάθεια. Ενδείκνυται σε ασθενείς με υπέρταση (Welch 1993, Tfelt-Hansen&Shanks 2000).

Στην κατηγορία αυτή, ανήκουν και η ναβολόλη, η ατενολόλη και η μετοπρολόλη, με εξίσου ενθαρρυντικές μελέτες (Johannsson et al 1987, Steiner et al 1988, Sudilovsky et al 1987).

Αναστολείς διαύλων ιόντων ασβεστίου

Αποτελούν φάρμακα αμφιβόλου αποτελεσματικότητας στην περίπτωση των ημικρανιών (Welch 1993, Raskin 1988, Tfelt-Hansen & Shanks 2000). Έχει βρεθεί ότι δρουν στους νευρομεταβιβαστές του ΚΝΣ (ανταγωνιστές των υποδοχέων 5-HT₂) ή εμποδίζουν την μεταδιδόμενη καταστολή (Welch 1993, Greenberg 1986, Toda & Tfelt-Hansen 2000). Αντιθέτως, η δράση τους στο αγγειακό τοίχωμα δεν έχει αντιημικρανικές ιδιότητες.

Η φλουναριζίνη συνοδεύεται από τις περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές. Αντιθέτως, η νιμοδιπίνη, η βεραπαμίλη και η νιφεδιπίνη φέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα στις βιβλιογραφικές έρευνες (Ansell et al 1989, Stewart et al 1988, Migraine-Nimodipine European Study Group 1989).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η καταστολή (σε ποσοστό 13%), η αύξηση του σωματικού βάρους (σε ποσοστό 22-53%), η κατάθλιψη (σε ποσοστό 3-12%) και το εξωπυραμιδικό σύνδρομο (Toda & Tfelt-Hansen 2000). Ενδείκνυνται, κυρίως, σε ασθενείς που πάσχουν και από ισχαιμικές νόσους του ΚΝΣ.

Αντιεπιληπτικά φάρμακα

Η φαινοβαρβιτόλη είναι ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο που συχνά συνδιάζεται με άλλες ουσίες. Παρ' όλα αυτά δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένο (Silberstein 1993, Παπαγεωργίου 1994).

Από την άλλη μεριά, το βαλπροϊκό νάτριο συνοδεύεται από βιβλιογραφικές αναφορές και χορηγείται σε δόσεις 600-1200mg σε ασθενείς που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα σε άλλες φαρμακευτικές αγωγές (Welch 1993, Tfelt-Hanssen & Welch 2000). Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η δυσπεψία, η ναυτία και η αύξηση της όρεξης (Mathew & Sabiha 1991, Tfelt-Hansen 2000).

Ο κύριος μηχανισμός δράσης τους είναι η επίδραση στο σεροτονινεργικό σύστημα και στο σύστημα GABA, το οποίο φαίνεται ότι συμμετέχει στην πρόκληση της ημικρανίας (Hering & Kuritzky 1992, Hering et al 1992, Mykecharance & Tfelt-Hansen 1993). Η ενδεικνυόμενη δοσολογία, σε πρώτη φάση, είναι 12,5mg ανα εβδομάδα και στην συνέχεια γίνεται σταδιακή αύξηση.

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν και η κλοναζεπάμη, η καρβαμαζεπίνη, η λαμοτριγίνη, η γκαμπαπεντίνη (σε δοσολογία 1800-2400 mg) και η τοπιραμάτη σε δόσεις 100-200mg. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα είχε και ο αντιεπιληπτικός παράγοντας βιγκαματρίνη, αλλά αποφεύγεται η χρήση του λόγω της σοβαρής πιθανής παρενέργειας της διαταραχής των οπτικών πεδίων (Mackenzie & Kirstomer 1998).

Άλλα φάρμακα

Άλλα χρησιμοποιούμενα φάρμακα ως προφυλακτική αγωγή, είναι η ριβοφλαβίνη, η κλονιδίνη, η ρεσερπίνη, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία (κυρίως μαγνήσιο), αντισταμινικά και ορμονικοί παράγοντες (Welch 1993, Mylecharance&Tfelt-Hansen 1993, Bredfeldt et al 1989).

Η ριβοφλαβίνη σε δόσεις 400mg φέρει θετικά αποτελέσματα 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (Schoenen et al 1998).

Οι ορμονικοί παράγοντες (π.χ. η οιστραδιόλη) χορηγούνται κυρίως στην καταμήνια ημικρανία. Σε γυναίκες που βρίσκονται ήδη σε ορμονοθεραπεία, συστήνεται η αύξηση της δόσης (Welch 1993, Welch et al 1984).

ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΤΥΠΟΥ ΤΑΣΕΩΣ

Η κεφαλαλγία τύπου τάσεως (ΚΤΤ) είναι μια συχνή, καλοήθης κεφαλαλγία, ήπιας έντασης και αμφοτερόπλευρης εντόπισης, με συσφικτικό χαρακτήρα, που δεν επηρεάζει την φυσική δραστηριότητα του ασθενή, ούτε επιδεινώνεται από αυτή. Σε αντίθεση με την ημικρανία, συνήθως δεν συνοδεύεται από φωτο-ηχο φοβία και ναυτία. Πολλοί ερευνητές την κατατάσσουν στην ημικρανία λόγω της συχνής συνύπαρξης και των δύο οντοτήτων στον ίδιο ασθενή. Είναι μια κατάσταση την οποία βιώνουν, κάποια στιγμή της ζωής τους, οι περισσότεροι άνθρωποι. Μάλιστα,

οι Rasmussen et al 1991, υποστηρίζουν ότι είναι συχνότερο φαινόμενο κάποιος να αναφέρει εμπειρία ΚΤΤ κάποια στιγμή στη ζωή του, παρά να μην έχει νοσήσει ποτέ από αυτή. Διακρίνεται σε επεισοδιακή (ΕΚΤΤ), όταν ο ασθενής υποφέρει λιγότερες από 180 ημέρες τον χρόνο, και σε χρόνια (ΧΚΤΤ) όταν νοσεί περισσότερες από 180 ημέρες τον χρόνο.

Επιπολασμός ΚΤΤ

Η ΚΤΤ έχει ετήσιο επιπολασμό 30-80%, με την χρόνια μορφή της να είναι σπανιότερη. Ο ετήσιος επιπολασμός της επεισοδιακής ΚΤΤ (ΕΚΤΤ) είναι 3,34-9,5% (Mitsikostas et al 1994,1996) και ο ισόβιος επιπολασμός της είναι 55% (Σπαντιδέας 1994). Η ΧΚΤΤ εμφανίζει ετήσιο επιπολασμό στην Ελλάδα 4,3% (Mitsikostas et al 1996).

Αιτιοπαθογένεια ΚΤΤ

Έχει βρεθεί ότι η ΚΤΤ σχετίζεται με τους εξής αιτιολογικούς παράγοντες:

- Ψυχολογικοί παράγοντες.

Καταστάσεις όπως το άγχος, ο θυμός, οι ψυχοσωματικές διαταραχές, η κατάθλιψη, η υποχονδρίαση, η αγχώδης διαταραχή και η υστερία, αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΚΤΤ (Martin et al 1967, Kudrow & Sutkus 1979, De Benedittis & Lorenzetti 1992, Inan et al 1994, Aguirre et al 2000, Donias et al 1991). Η θεωρία αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι το κατώφλι του πόνου ελαττώνεται σε καταστάσεις stress, προκαλώντας έτσι την εμφάνιση ΚΤΤ.

- Μυϊκή τάση περικρανιακών μυών.

Η μυϊκή τάση των περικρανιακών μυϊκών ομάδων προκαλεί τοπική αγγειοσύσπαση και ισχαιμία στην περιοχή, με επακόλουθο την πρόκληση πόνου στην περιοχή της κεφαλής (Ostfeld et al 1957). Η θεωρία αυτή υποστηρίχθηκε και από τον Schoenen το 1993, ο οποίος κατέγραψε την ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα των περικρανιακών μυών σε ασθενείς με ΚΤΤ.

- Αγγειακοί παράγοντες.

Οι Ostfeld et al το 1957 ανέπτυξαν την αγγειακή θεωρία, βάσει της οποίας, κατά την κεφαλαλγική κρίση παρατηρείται αγγειοσύσπαση των περικρανιακών αρτηριών. Οι Myers & McCall 1983, απέδειξαν πειραματικά ότι η ισχαιμία του μετωπιαίου μύ προκαλεί κεφαλαλγικό επεισόδιο.

- Λοιμώδεις παράγοντες.

Οι Diaz-Mitoma et al 1987, υποστήριξαν την συσχέτιση της κεφαλαλγίας με τον ιό Epstein-Barr.

- Βιοχημικοί παράγοντες.

Οι Shukla et al 1987, υποστήριξαν ότι η συγκέντρωση της σεροτονίνης 5-HT στα αιμοπετάλια ασθενών με ΚΤΤ, ήταν σημαντικά αυξημένη, ενώ αντίθετα τα επίπεδα κατεχολαμινών στο πλάσμα ήταν μειωμένα. Οι Castillo et al 1994, διαπίστωσαν την ύπαρξη υψηλής συγκέντρωσης ντοπαμίνης σε ασθενείς με ΚΤΤ.

- Κατώφλι πόνου και κεντρική ευαισθητοποίηση.

Οι Schoenen et al 1991, Langermark 1989 και Jensen et al 1993 υποστηρίζουν την περιφερική και κεντρική μείωση του ουδού του πόνου σε περιπτώσεις ασθενών με ΚΤΤ.

Κλινική εικόνα ΕΚΤΤ

Η ΕΚΤΤ είναι μια καλοήθης, ήπια κεφαλαλγία που προσβάλλει τους ασθενείς λιγότερες από 180 φορές ετησίως. Τα χαρακτηριστικά του πόνου είναι «βάρος», «σφίξιμο» ή «πίεση», όπως χαρακτηριστικά ανφέρουν οι νοσούντες. Η εντόπισή της είναι αμφοτερόπλευρη, αλλά όχι σταθερή. Ξεκινά ,συνήθως, από την μετωπιαία χώρα και επεκτείνεται σε όλο το κεφάλι , έως τον αυχένα. Η έντασή της είναι ήπια ή μέτρια και δεν εμποδίζει τον ασθενή από τις φυσικές δραστηριότητες. Ενίοτε συνοδεύεται από φωτοφοβία ή ηχοφοβία και όχι από ναυτία. Η ΕΚΤΤ παρατηρείται κυρίως στο γυναικείο φύλο , βάσει των Rasmussen et al 1991 και Ulrich et al 1996. Η διάρκεια των κρίσεων κυμαίνεται από 30 λεπτά έως 72 ώρες. Κατά την διάρκεια της κεφαλαλγικής κρίσης, παρατηρείται αυξημένη τάση και μυϊκή σύσπαση των περικρανιακών μυών, μέσω της ψηλάφησης της περιοχής (Jensen & Paiva 1993).

Θεραπεία της ΚΤΤ

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΚΤΤ περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες φαρμάκων:

- Απλά αναλγητικά.

Τα απλά αναλγητικά είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της ΕΚΤΤ. Στις περισσότερες περιπτώσεις συστήνεται ασπιρίνη σε δόσεις έως 500mg (Steiner et al 2003) και παρακεταμόλη σε δόσεις 1000mg (Mathew 1993).

- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ).

Τα συνηθέστερα ΜΣΑΦ που χρησιμοποιούνται στην ΕΚΤΤ είναι η ιβουπροφένη, της οποίας η δράση ενισχύεται όταν συνδιάζεται με καφεΐνη, σε δόσεις 400-800mg (Diamond & Freitag 2001), το μεφαιναμικό οξύ σε δόσεις 250-500mg (Al-Waili 2000), η ναπροξένη σε δόσεις 550-825mg (Schoenen 2000) και η κετοπροφένη σε δόσεις 25mg (Mehlich et al 1998).

- Μυοχαλαρωτικά.

Τα μυοχαλαρωτικά χορηγούνται σε ορισμένες περιπτώσεις ΕΚΤΤ, λόγω της τάσης των περικρανιακών μυών που φαίνεται να συνοδεύει τις κεφαλαλγικές κρίσεις. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση που να υποστηρίζει την αποτελεσματικότητά τους στην ΕΚΤΤ.

- Συνδιασμός απλών αναλγητικών και αγχολυτικών.

Σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών με ΕΚΤΤ χορηγείται συνδιασμός ασπιρίνης, παρακεταμόλης, κωδεΐνης και καφεΐνης, κατόπιν ειδικής ιατρικής συνταγής.

- Χρόνια προφυλακτική αγωγή.

Η χρόνια προφυλακτική αγωγή χορηγείται σε ασθενείς με ΧΚΤΤ και δεν αποτελεί αντικείμενο ενδιαφέροντος της δικής μας έρευνας.

Η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΕΚΤΤ περιλαμβάνει τεχνικές ψυχολογικής υποστήριξης, χαλάρωσης και βιοανάδρασης. Δεν αποτελεί αντικείμενο ενδιαφέροντος της παρούσας εργασίας.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΡΑΝΙΟΓΝΑΘΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Η κεφαλαλγία αποτελεί ένα από τα συχνότερα συμπτώματα των ΚρΓΔ. Η κλινική αυτή διαπίστωση ευοδότησε την διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ των δύο νοσολογικών οντοτήτων.

Η συνύπαρξη των δύο καταστάσεων απαντάται στο 1/6 του γενικού πληθυσμού, σύμφωνα με τους Graff- Radford and Abbott. Σε ασθενείς με ημικρανία, οι γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα ΚρΓΔ, σε σχέση με τους άνδρες (Goncalves et al 2013). Το ποσοστό των ασθενών με δυσλειτουργία που πάσχουν και από κεφαλαλγία, αγγίζει το 75%. Σε μελέτη των Ciancaglini and Radaelli, το 170% των ασθενών με κεφαλαλγία, είχαν και σημειολογία δυσλειτουργίας του ΣΣ. Μάλιστα, υποστηρίζεται ότι σε περιπτώσεις που τα συμπτώματα δυσλειτουργίας και ο κεφαλαλγικός πόνος εντοπίζονται στο ίδιο ημιμόριο, η σημειολογία του ασθενούς είναι εντονότερη.

Ισχυρή συσχέτιση διαπιστώνεται και μεταξύ του βρυγμού και της κεφαλαλγίας. Έρευνες υποστηρίζουν ότι η ύπαρξη βρυγμού πυροδοτεί συχνά την κεφαλαλγική κρίση σε ενήλικες ασθενείς, ενώ παράλληλα ενδέχεται να επιδεινώσει την πρωινή κεφαλαλαγία. Σε μελέτη του 2019, επισημαίνονται τα υψηλότερα ποσοστά διαταραχών του ύπνου (υπνική άπνοια, νυχτερινός βρυγμός, μειωμένη ποιότητα του ύπνου) σε ασθενείς με ημικρανία.

Οι Goncalves et al, υποστηρίζουν ότι η ύπαρξη δυσλειτουργίας συναντάται συχνότερα σε ημικρανικούς ασθενείς, συγκριτικά με άτομα χωρίς κεφαλαλγία. Επίσης, ασθενείς με κεφαλαλγία εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία περικρανιακών μυών, η οποία είναι συνήθως ανάλογη της έντασης της κεφαλαλγίας. Παρ' όλα αυτά χρειάζεται καλύτερη οργάνωση των μεθόδων αξιολόγησης της αιτιοπαθογένειας της κεφαλαλγίας, σε ασθενείς με ΚρΓΔ, διότι εμπλέκονται αρκετοί συγχυτικοί παράγοντες.

Ο μυοπεριτονιακός πόνος στην στοματοπροσωπική περιοχή είναι συχνότερο εύρημα ασθενών με κεφαλαλγία. Τα ενεργά σημεία πυροδότησης των μυών (trigger points) δημιουργούν αντανακλώμενο πόνο και αίσθημα κεφαλαλγίας και παρατηρούνται σε υψηλά ποσοστά στους ημικρανικούς ασθενείς. Η ψηλάφησή τους μπορεί να ενεργοποιήσει κεφαλαλγική κρίση. Σχετίζονται με γενικευμένη υπερευαισθησία, γεγονός που υποδηλώνει την πιθανή τους συσχέτιση με μηχανισμούς κεντρικής ευαισθητοποίησης. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους στην γένεση της κεφαλαλγίας, παραμένει ασαφής. Τα ενεργά σημεία πυροδότησης των μυών του προσώπου διακρίνονται από χαμηλά επίπεδα ρηκαι υψηλή συγκέντρωση αλγογόνων ουσιών, γεγονός που εξηγεί την ύπαρξη της νευρογενούς φλεγμονής. Ασθενείς με trigger points σε στερνοκλειδομαστοειδή, τραπεζοειδή και κροταφίτη υπέφεραν και από κεφαλαλγίες, σε στατιστικά σημαντικά ποσοστά. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ένταση και η διάρκεια της κεφαλαλγίας ήταν μεγαλύτερες σε σχέση με κεφαλαλγικούς ασθενείς χωρίς trigger points.

Η ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα των μυών του ΣΣ ήταν αυξημένη σε ασθενείς με κεφαλαλγία. Υπάρχουν ενδείξεις πως τα μυϊκά συμπτώματα πυροδοτούν την εμφάνιση της κεφαλαλγίας και ενδέχεται να λειτουργήσουν ως αιτιολογικοί παράγοντες μετάπτωσης της ήδη υπάρχουσας επεισοδιακής κεφαλαλγίας σε χρόνια.

Όπως είναι ήδη γνωστό, το μειωμένο κατώφλι του πόνου είναι ένδειξη υπερευαισθησίας. Σε ανασκόπηση του 2018, ο τραπεζοειδής εμφάνισε την μεγαλύτερη ευαισθησία σε ασθενείς με ημικρανία. Σε παλαιότερες έρευνες, ο κροταφίτης είχε τα μεγαλύτερα ποσοστά ευαισθησίας, σε ασθενείς με κεφαλαλγία.

Σε γενικές γραμμές, οι δύο αυτοί μύς είναι περισσότερο ευαίσθητοι σε ασθενείς με κεφαλαλγία.

Οι Lirchik et al., αναφέρουν ότι ο μυοπεριτονιακός πόνος σε μασητήρα, κροταφίτη και αυχενικούς μύς συμβάλλει στην ανάπτυξη κεφαλαλγίας. Στην ίδια μελέτη, υποστηρίζεται ότι τα σημεία πυροδότησης των μυών λειτουργούν ως πρωταρχικές περιοχές υπεραλγησίας και πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες κεντρικής ευαισθητοποίησης. Σε συστηματική ανασκόπηση του 2015, συγκρίνεται η μυϊκή ευαισθησία μασητήρα και κροταφίτη μεταξύ ατόμων με κεφαλαλγία τύπου τάσεως, ημικρανικών και υγιών. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι ο μασητήρας είχε την μεγαλύτερη ευαισθησία και ότι οι γυναίκες ήταν πιο ευαίσθητες μυϊκά, σε σχέση με τους άνδρες.

Πλήθος ερευνών καταλήγουν πως οι ΚρΓΔ επιβαρύνουν την προϋπάρχουσα κεφαλαλγία και επάγουν τον ημικρανικό πόνο. Σε έρευνα του 2011, σημειώνεται πως η ύπαρξη δυσλειτουργίας, οι παραλειτουργικές έξεις και οι μεγάλες αποκλίσεις μεταξύ κεντρικής σχέσης και μέγιστης συγγόμφωσης (άνω των 3χιλ.) , ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τις κεφαλαλαγίες. Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι η ύπαρξη μυϊκών διαταραχών επιδρά αρνητικά στον πόνο, κατά την διάρκεια ημικρανικών κρίσεων, σε γυναίκες. Η σχέση αυτή φαίνεται πως είναι αμφίδρομη, καθώς η αύξηση της συχνότητας των κεφαλαλαγιών επιδεινώνει την μυϊκή σημειολογία σε ασθενείς με ΚρΓΔ.

Οι ασθενείς με συννοσηρότητα των δύο καταστάσεων, βιώνουν εντονότερο το αίσθημα του πόνου. Η μειωμένη αντοχή αυτών των ασθενών σε επώδυνα ερεθίσματα οφείλεται σε μηχανισμούς κεντρικής ευαισθητοποίησης που οδηγούν στην ανάπτυξη υπερευαισθησίας, αλλοδυνίας και υπεραλγησίας. Επιπρόσθετα, έχει τεκμηριωθεί ότι διαφορετικά επώδυνα σημεία πυροδοτούν το ένα το άλλο. Αυτή η θεωρία δικαιολογεί την υπερευαισθησία ασθενών με δυσλειτουργία και ΚρΓΔ.

Η περικρανιακή ευαισθησία προκαλεί την έκκριση αλγογόνων, χημικών ουσιών όπως η ουσία P, η βραδυκινίνη και η σεροτονίνη, οι οποίες εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της κεφαλαλγίας. Αυτός είναι ένας εκ των βασικότερων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συσχετίζει τις δύο νοσολογικές οντότητες.

Σε ασθενείς με κεφαλαλγία και ΚρΓΔ, η συνύπαρξη συναισθηματικών διαταραχών και παραλειτουργικών έξεων είναι συχνή. Σε έρευνα του 2018, διατυπώθηκε η άποψη ότι η αυχεναλγία και οι πόνοι σε άλλα σημεία του σώματος είναι οι συχνότερες παθήσεις που συνυπάρχουν σε ασθενείς με κεφαλαλγία και ΚρΓΔ. Γενικότερα, η φυσική κατάσταση ασθενών με ημικρανία και ΚρΓΔ, βρέθηκε μειωμένη σε σχέση με ασθενείς χωρίς ημικρανία.

Με βάση όλα τα προαναφερθέντα, είναι λογικό να σκεφθεί κανείς πως η αντιμετώπιση της μιας πάθησης θα πρέπει να βοηθά και την άλλη, και το ανάποδο. Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αντιμετώπιση των ΚρΓΔ λειτουργεί ανακουφιστικά τόσο στην ένταση όσο και στην συχνότητα των κεφαλαλγιών. Αναφέρεται, επίσης, ότι μαλάξεις στα επώδυνα σημεία πυροδότησης των μυών, είχε θετικά αποτελέσματα και στην αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας. Αντιθέτως, όταν η κεφαλαλγία παραμένει αθεράπευτη, σε ασθενείς που πάσχουν και από ΚρΓΔ, παρεμποδίζεται η βελτίωση της μυϊκής ευαισθησίας του ΣΣ.

Η ισχυρή συσχέτιση των δύο παθήσεων, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η κλινική εξέταση του ΣΣ κρίνεται απαραίτητη σε ασθενείς που υποφέρουν από κεφαλαλγίες. Δεδομένου ότι πληθώρα ερευνητών έχει ασχοληθεί με την πιθανή επίδραση της αντιμετώπισης της δυσλειτουργίας στην κεφαλαλγία, αποφασίσαμε να διεξάγουμε την παρούσα μελέτη με σκοπό την διερεύνηση της πιθανής επίδρασης της αντιμετώπισης της κεφαλαλγίας στα συμπτώματα των ΚρΓΔ.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας, σε ασθενείς με συνυπάρχουσες Κρανιογναθικές διαταραχές.

Μηδενική υπόθεση: Η φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας δεν επηρεάζει την εξέλιξη των Κρανιογναθικών διαταραχών, σε κεφαλαλγικούς ασθενείς με δυσλειτουργία του Στοματογναθικού Συστήματος.

Εναλλακτική υπόθεση: Η φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας επηρεάζει την εξέλιξη των Κρανιογναθικών διαταραχών, σε κεφαλαλγικούς ασθενείς με δυσλειτουργία του Στοματογναθικού Συστήματος.

Υλικό και Μέθοδος

Σχεδιασμός της έρευνας

Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη παρατήρησης, διάρκειας 3 μηνών.

Κριτήρια επιλογής ασθενών

- Ασθενείς με Επεισοδιακή Ημικρανία που παρουσίαζαν και Κρανιογναθικές διαταραχές, βάσει της αξιολόγησης με τη χρήση του κλινικού διαγνωστικού δείκτη Helkimo.
- Ασθενείς με Επεισοδιακή Κεφαλαλγία Τύπου Τάσεως που παρουσίαζαν και Κρανιογναθικές διαταραχές, βάσει της αξιολόγησης με τη χρήση του κλινικού διαγνωστικού δείκτη Helkimo.

Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών

- Ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία για την αντιμετώπιση των ΚρΓΔ με οδοντιατρικά μέσα.
- Έγκυες.

Στάδια αξιολόγησης των ασθενών

Προκαταρκτικό στάδιο- Επιλογή των ασθενών

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 46 κεφαλαλγικοί ασθενείς του Ειδικού Ιατρείου Κεφαλαλγίας της Α' Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου Αθηνών. Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από Κρανιογναθικές διαταραχές και πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής. Εφόσον συμφώνησαν να συμμετάσχουν στην έρευνα, διάβασαν το Πληροφοριακό Δελτίο, υπέγραψαν το Δελτίο Συγκατάθεσης και συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη με ένα κωδικό αναγνώρισης.

Αξιολόγηση ασθενών

Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν νευρολογικά σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της τρίτης διεθνούς κατάταξης κεφαλαλγιών του 2018 (ICHD-3). Επιπλέον, κάθε ασθενής υποβαλλόταν σε ενδελεχή κλινική εξέταση, σε έλεγχο παρακλινικών εξετάσεων και σε λήψη ιατρικού ιστορικού. Εν συνέχεια, επιλέχθηκαν 35 ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία και 11 ασθενείς με επεισοδιακή κεφαλαλγία τύπου τάσεως.

Αρχικά έγινε, σε όλους τους ασθενείς, πλήρης καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων (ηλικία και φύλο) και λεπτομερής λήψη ιατρικού και οδοντιατρικού ιστορικού. Εν συνέχεια, ακολούθησε η αξιολόγηση του βαθμού δυσλειτουργίας του ΣΣ των 46 ασθενών, η οποία πραγματοποιήθηκε με βάση το διαγνωστικό, κλινικό δείκτη Helkimo(Di). Συγκεκριμένα, ανιχνεύθηκαν πιθανοί ήχοι κατά τις κινήσεις της κάτω γνάθου, έγινε αξιολόγηση της λειτουργικότητας και της ευαισθησίας των κροταφογναθικών διαρθρώσεων και των μυών της στοματοπροσωπικής περιοχής,

καταγραφή των υποκειμενικών συμπτωμάτων τους και καταγραφή της συχνότητας των κεφαλαλγικών κρίσεων. Οι ασθενείς εξετάστηκαν πριν την έναρξη λήψης φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας τους και 3 μήνες αργότερα.

Σε όλους τους ασθενείς δόθηκε φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας τους, από τον νευρολόγο του τμήματος, μετά την αρχική εξέταση και η επανεξέταση τους έγινε τρεις μήνες μετά, με την προπόθεση ότι ακολούθησαν κανονικά τη φαρμακευτική τους αγωγή. Η φαρμακευτική αγωγή που δόθηκε από τον νευρολόγο ανήκε σε μια από τις παρακάτω κατηγορίες φαρμάκων: αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά ή αντιυπερτασικά.

Στατιστική ανάλυση

Στατιστική Μεθοδολογία

Η αρχική στατιστική ανάλυση περιλάμβανε την περιγραφή του δείγματος όσον αφορά στα δημογραφικά χαρακτηριστικά, στη διάγνωση, στη συχνότητα της κεφαλαλγίας. Αντίστοιχα περιεγράφηκαν στις δύο επισκέψεις των ασθενών η ευαισθησία και λειτουργικότητα της κάτω γνάθου, η ευαισθησία των μυών και τα υποκειμενικά ενοχλήματα.

Η περιγραφή βασίσθηκε σε πίνακες απόλυτων και σχετικών συχνοτήτων για όλα τα κατηγορικά δεδομένα ενώ για τα συνεχή ο μέσος όρος, η τυπική απόκλιση η διάμεση τιμή και το εύρος της κατανομής.

Η διαφορά της ευαισθησίας και λειτουργικότητας της κάτω γνάθου, της ευαισθησίας των μυών και των υποκειμενικών ενοχλημάτων μεταξύ των δύο επισκέψεων βασίσθηκε στην κατά ζεύγη χ^2 στατιστική δοκιμασία (McNemar ή McNemar-Bowker Test αναλόγως των βαθμών ελευθερίας του αντίστοιχου πίνακα).

Η διαφορά της κινητικότητας μεταξύ των δύο επισκέψεων αξιολογήθηκε με βάση την t-κατανομή εξαρτημένων δειγμάτων (όπου ήταν δυνατόν).

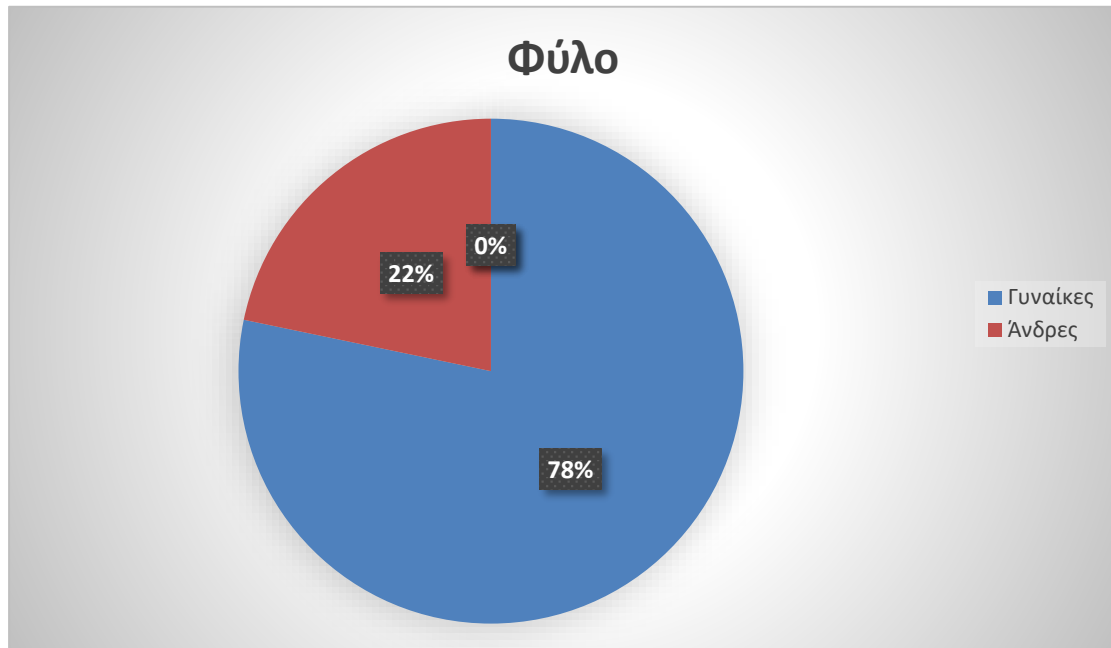
Τέλος, η κινητικότητα κατά την πρώτη επίσκεψη συσχετίστηκε και με το φύλο με βάση την t-κατανομή ανεξάρτητων δειγμάτων.

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο SPSS v24.0. Όλοι οι έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο $\alpha=0,05$.

Αποτελέσματα

Ταξινόμηση με βάση τα δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία).

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων αρχικά περιλαμβάνει την περιγραφική ανάλυση του δείγματος κατά φύλο και ηλικία. Από τα 46 άτομα που συμμετείχαν στην μελέτη, οι 10 ήταν άνδρες (21,7%) και οι 36 ήταν γυναίκες (78,3%). Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν 42,7 με τυπική απόκλιση +/-15,71.



Εικόνα 1: Στην παραπάνω εικόνα απεικονίζεται η κατανομή του δείγματος με βάση το φύλο. 78% των συμμετεχόντων ήταν άνδρες και 22% ήταν γυναίκες.

Ταξινόμηση με βάση την διάγνωση.

Από τους 46 συμμετέχοντες της έρευνας, οι 35 διαγνώστηκαν με ΕΗ (76,09%) και οι 11 με ΕΚΤΤ (23,91%).

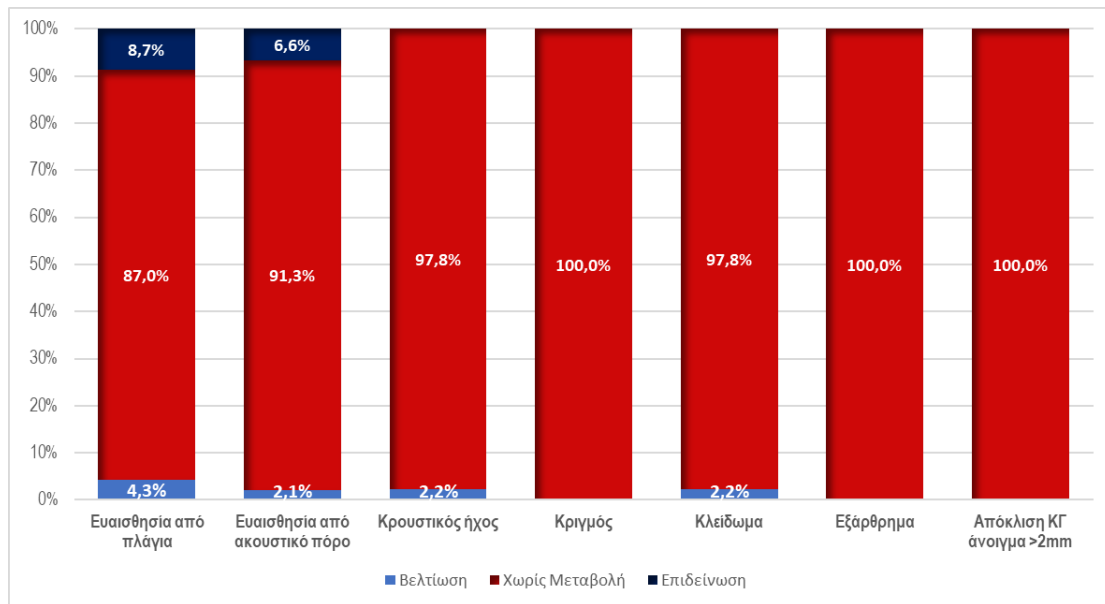


Εικόνα 2: Στην παραπάνω εικόνα απεικονίζεται η κατανομή του δείγματος με βάση τον τύπο κεφαλαλγίας από τον οποίο έπασχαν οι ασθενείς. Το 76% των ασθενών διαγνώστηκε με Επεισοδιακή Ημικρανία και το 24% με Κεφαλαλγία Τύπου Τάσεως.

Ταξινόμηση με βάση τον έλεγχο ευαισθησίας και λειτουργικότητας της κάτω γνάθου (ενδαρθρικά συμπτώματα ΚρΓΔ).

Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζεται, συγκεντρωμένα, η εξέλιξη των ενδαρθρικών συμπτωμάτων και ο έλεγχος της ευαισθησίας και της λειτουργικότητας της κάτω γνάθου, μεταξύ πρώτης και δεύτερης εξέτασης. Όπως φαίνεται και στο γράφημα, η ευαισθησία στην ψηλάφηση της ΚΓΔ δεν εμφάνισε μεταβολή σε ποσοστό 87%, ενώ παρατηρήθηκε τάση βελτίωσης μόνο στο 4,3%. Αντίστοιχα, η ευαισθησία στην ψηλάφηση του ακουστικού πόρου παρέμεινε σταθερή σε ποσοστό 91,3% και εμφάνισε τάση βελτίωσης της τάξης του 2,1%. Ο κρουστικός ήχος δεν μεταβλήθηκε σε ποσοστό 97,8% και παρουσίασε τάση βελτίωσης της τάξης του 2,2%. Το κλείδωμα της ΚΓΔ παρέμεινε σταθερό σε ποσοστό 97,8% και εμφάνισε τάση βελτίωσης μόνο στο 2,2% των ασθενών. Τέλος, ο κριγμός, το εξάρθρημα και η απόκλιση της κάτω γνάθου κατά την διάνοιξη, δεν παρουσίασαν καμία μεταβολή.

Συνεπώς, τα ενδαρθρικά συμπτώματα των ΚρΓΔ δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ πρώτης και δεύτερης εξέτασης.

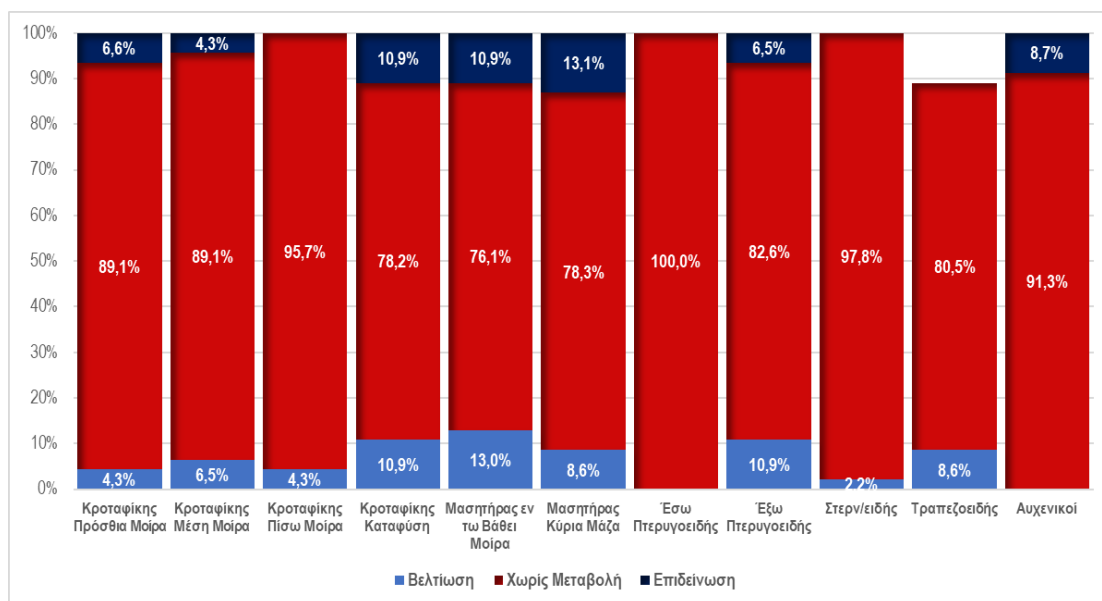


Εικόνα 3: Στο παραπάνω γράφημα απεικονίζεται η μεταβολή των ενδορρινικών συμπτωμάτων μεταξύ πρώτης και δεύτερης εξέτασης. Δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά πριν και μετά την χορήγηση φαρμάκων.

Ταξινόμηση με βάση τον έλεγχο της ευαισθησίας των μυών.

Στο παρακάτω γράφημα απεικονίζεται, συγκεντρωμένα, η εξέλιξη της μυϊκής ευαισθησίας μεταξύ πρώτης και δεύτερης εξέτασης. Η ευαισθησία της πρόσθιας μοίρας του κροταφίτη δεν παρουσίασε μεταβολή σε ποσοστό 89,1%, ενώ παρουσίασε τάση βελτίωσης μόλις σε ποσοστό 4,3%. Η ευαισθησία της μέσης μοίρας του κροταφίτη δεν μεταβλήθηκε σε ποσοστό 89,1%, ενώ παρουσίασε τάση βελτίωσης μόνο σε 6,5% των ασθενών. Αντίστοιχα, η οπίσθια μοίρα του κροταφίτη παρέμεινε σταθερή σε 95,7% των ασθενών και παρουσίασε τάση βελτίωσης μόλις σε ποσοστό 4,3%. Η κατάφυση του κροταφίτη δεν μεταβλήθηκε σε ποσοστό 78,2%, ενώ εμφάνισε τάση βελτίωσης σε 10,9% των ασθενών. Η εν τω βάθει μοίρα του μασητήρα παρέμεινε αμετάβλητη σε ποσοστό 76,1% και εμφάνισε τάση βελτίωσης σε ποσοστό 13% των ασθενών. Αντίστοιχα, η κύρια μάζα του ίδιου μύ, δεν μεταβλήθηκε σε ποσοστό 78,3% και παρουσίασε τάση βελτίωσης σε 8,6% των περιπτώσεων. Ο έσω πτερυγοειδής δεν εμφάνισε καμία μεταβολή. Ο έξω πτερυγοειδής παρέμεινε σταθερός σε ποσοστό 82,6% και εμφάνισε τάση βελτίωσης μόλις σε ποσοστό 10,9%. Ο στερνοκλειδομαστοειδής δεν μεταβλήθηκε σε ποσοστό 97,8% και παρουσίασε τάση βελτίωσης μόνο σε 2,2% των ασθενών. Ο τραπεζοειδής παρέμεινε αμετάβλητος κατά 80,5% και παρουσίασε τάση βελτίωσης σε 8,6% των ασθενών. Τέλος, οι αυχενικοί μύς δεν μεταβλήθηκαν σε ποσοστό 91,3%.

Συμπερασματικά, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, μεταξύ πρώτης και δεύτερης εξέτασης, ως προς την ευαισθησία των μυών της στοματοπροσωπικής περιοχής.



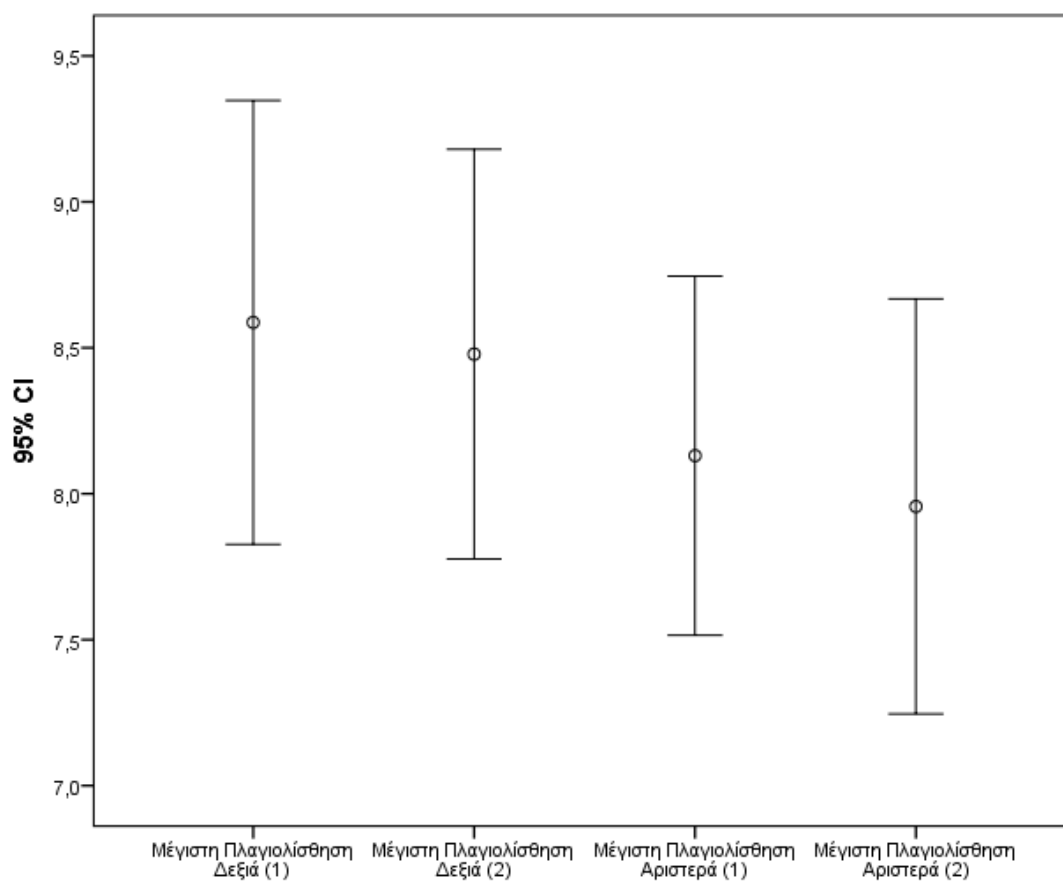
Εικόνα 4: Στο παραπάνω γράφημα απεικονίζεται η μεταβολή των μυϊκών συμπτωμάτων μεταξύ πρώτης και δεύτερης εξέτασης. Δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά πριν και μετά την χορήγηση φαρμάκων.

Ταξινόμηση με βάση τον έλεγχο της κινητικότητας και του πόνου της κάτω γνάθου.

Στο παρακάτω γράφημα απεικονίζεται, συγκεντρωμένα, η εξέλιξη του ελέγχου της κινητικότητας και του πόνου της κάτω γνάθου μεταξύ πρώτης και δεύτερης εξέτασης. Η μέση τιμή οριζόντιας πρόταξης δεν μεταβλήθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες εμφάνισαν υψηλότερες τιμές οριζόντιας πρόταξης, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, σε σχέση με τους άνδρες ($p=0,031$). Η μέση τιμή κατακόρυφης πρόταξης δεν μεταβλήθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Η μέση τιμή μέγιστης κατάσπασης δεν μεταβλήθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Βρέθηκε ότι οι άνδρες έχουν υψηλότερες τιμές μέγιστης κατάσπασης σε σχέση με τις γυναίκες, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p=0,019$). Σε ό,τι αφορά τον πόνο, 91,3% των ασθενών δεν μεταβλήθηκαν. Η μέση τιμή μέγιστης προολίσθησης δεν μεταβλήθηκε σε ποσοστό στατιστικά σημαντικό. Η ενόχληση των ασθενών στην θέση αυτή, παρέμεινε σταθερή σε ποσοστό 93,5%, ενώ παρατηρήθηκε βελτίωση μόλις σε ποσοστό 2,2%. Η μέση τιμή πλαγιολίσθησης δεξιά δεν μεταβλήθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Η ενόχληση των ασθενών σε θέση μέγιστης δεξιάς πλαγιολίσθησης παρέμεινε σταθερή σε ποσοστό 95,7%, ενώ εμφανίσθηκε τάση βελτίωσης σε ποσοστό μόλις 2,2%. Η μέση τιμή της αριστερής πλαγιολίσθησης δεν

μεταβλήθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Η ενόχληση των ασθενών σε θέση μέγιστης αριστερής πλαγιολίσθησης, παρέμεινε σταθερή σε ποσοστό 95,7%.

Συνεπώς, ο έλεγχος της κινητικότητας και του πόνου της κάτω γνάθου δεν εμφάνισε στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ πρώτης και δεύτερης εξέτασης.



Εικόνα 5: Στην παραπάνω εικόνα απεικονίζεται η μέση τιμή των πλαγιολισθήσεων δεξιά και αριστερά, κατά την πρώτη και την δεύτερη εξέταση. Δεν παρατηρούνται στατιστικώς σημαντικές διαφορές.

Ταξινόμηση με βάση τον έλεγχο των υποκειμενικών ενοχλημάτων.

Στην πρώτη εξέταση, 8 ασθενείς δεν ανέφεραν καμία ενόχληση (17,4%), 12 ασθενείς ανέφεραν ήπια ενόχληση (26,1%), 19 ασθενείς ανέφεραν μέτρια ενόχληση (41,3%), 5 ασθενείς ανέφεραν σοβαρή ενόχληση (10,9%) και 2 ασθενείς ανέφεραν πολύ σοβαρή ενόχληση (4,3%). Στην δεύτερη εξέταση, 36 ασθενείς παρέμειναν σταθεροί (78,3%), 4 επιδεινώθηκαν (8,7%) και 6 παρουσίασαν τάση βελτίωσης (13%). Η διαφορά δεν ήταν στατικά σημαντική, μεταξύ πρώτης και δεύτερης εξέτασης ($p=0,363$).

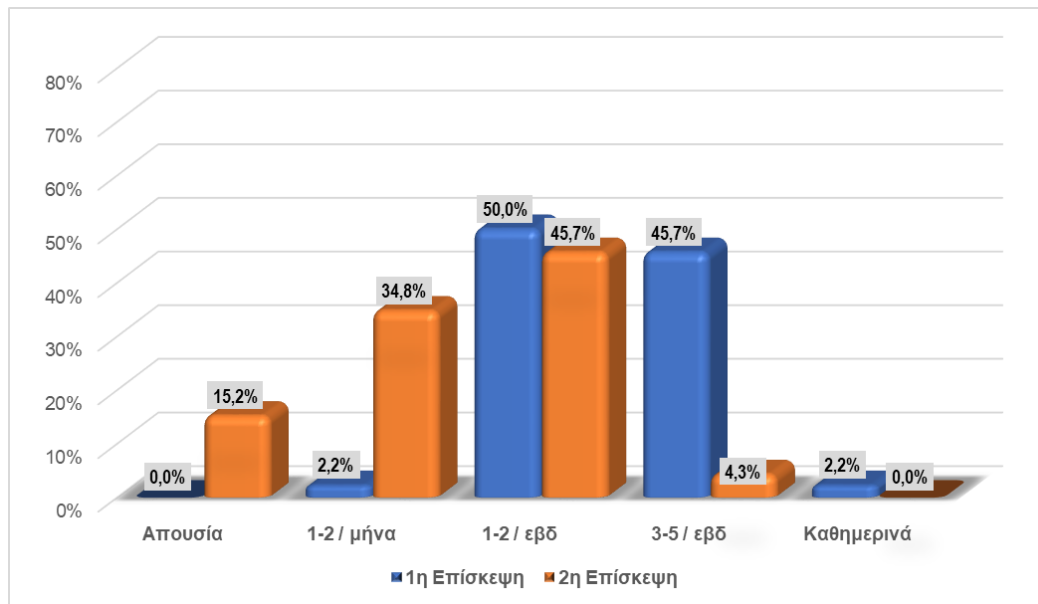
			Υπ Ev 2					Total
			No	Mild	Moderate	Severe	Very Severe	
Υπ Ev_1	No	Count	6	0	0	0	0	6
		% of Total	13,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	13,0%
	Mild	Count	2	11	2	0	0	15
		% of Total	4,3%	23,9%	4,3%	0,0%	0,0%	32,6%
	Moderate	Count	0	1	14	1	0	16
		% of Total	0,0%	2,2%	30,4%	2,2%	0,0%	34,8%
	Severe	Count	0	0	3	4	1	8
		% of Total	0,0%	0,0%	6,5%	8,7%	2,2%	17,4%
	Very Severe	Count	0	0	0	0	1	1
		% of Total	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,2%	2,2%
	Total	Count	8	12	19	5	2	46
		% of Total	17,4%	26,1%	41,3%	10,9%	4,3%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	P-value
McNemar-Bowker Test	4,333	4	,363
N of Valid Cases	46		

Ταξινόμηση με βάση την αναφερόμενη συχνότητα κεφαλαλγίας.

Στο παρακάτω γράφημα απεικονίζεται, συγκεντρωμένα, η εξέλιξη της αναφερόμενης κεφαλαλγίας, τόσο της ΕΗ όσο και της ΕΚΤΤ, μεταξύ πρώτης και δεύτερης εξέτασης. Στην δεύτερη εξέταση, 8 ασθενείς παρέμειναν σταθεροί (17,4%), κανένας δεν επιδεινώθηκε (0%) και 38 βελτιώθηκαν (82,6%). Η διαφορά αυτή ήταν **στατιστικά σημαντική (p< 0,001)**.



Εικόνα 6: Στο παραπάνω γράφημα απεικονίζεται η συχνότητα της αναφερόμενης κεφαλαλγίας, σε πρώτη και δεύτερη εξέταση.

Με βάση την παραπάνω στατιστική ανάλυση που ακολουθήθηκε, προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα:

- Η φαρμακευτική αγωγή που δόθηκε στους συμμετέχοντες του δείγματος, με σκοπό την αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας τους, δεν φαίνεται να επιδρά στην εξέλιξη των ΚρΓΔ, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.
- Το φύλο και η ηλικία δεν φάνηκε να επηρεάζουν τα αποτελέσματα της μελέτης.
- Οι γυναίκες είχαν στατιστικώς μεγαλύτερες τιμές οριζόντιας πρόταξης από τους άνδρες ($p=0,031$).
- Οι άνδρες είχαν μεγαλύτερες τιμές μέγιστης κατάσπασης σε σχέση με τις γυναίκες, σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό ($p=0,019$).
- Οι τιμές των πλαγιολισθήσεων δεξιά και αριστερά μεταβλήθηκαν μεταξύ πρώτης και δεύτερης εξέτασης, αλλά όχι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p=0,375$ δεξιά και $p=0,430$ αριστερά).
- Η συχνότητα της αναφερόμενης κεφαλαλγίας μειώθηκε σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό, μεταξύ των δύο εξετάσεων ($p<0,001$).

Συζήτηση

Η κεφαλαλγία αποτελεί ένα από τα συνηθέστερα συμπτώματα των ΚρΓΔ. Πλήθος ερευνών και κλινικών περιπτώσεων, αποδεικνύουν ότι η αντιμετώπιση των ΚρΓΔ, επιδρά θετικά στην κεφαλαλγία ασθενών με ημικρανία και κεφαλαλγία τύπου

τάσεως. Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε εάν και κατά πόσο η φαρμακευτική αντιμετώπιση των κεφαλαλγιών (ΕΗ και ΕΚΤΤ) επιδρά στην εξέλιξη των ΚρΓΔ. Στην διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν πολλές αναφορές που να ασχολούνται με το συγκεκριμένο θέμα. Ορισμένες από αυτές, αναπτύσσονται παρακάτω. Η συζήτηση που ακολουθεί περιλαμβάνει, κυρίως, βιβλιογραφικές πηγές που σχετίζονται με τις τρεις κατηγορίες φαρμάκων με τις οποίες ασχοληθήκαμε και εμείς στην έρευνά μας (αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά και αντιυπερτασικά).

Σε συστηματική ανασκόπηση των Ουανουπου et al. 2017, που περιλαμβάνει 11 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, υποστηρίζεται ότι η φαρμακευτική αγωγή που ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των ΚρΓΔ περιλαμβάνει αναλγητικά, ΜΣΑΦ, οπιοειδή, κορτικοστεροειδή, μυοχαλαρωτικά, αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά και βενζοδιαζεπίνες.

Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι τα οπιοειδή αναλγητικά εμφανίζουν θετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις ασθενών με μέτριο ή έντονο οξύ ΣΤΠΠ, που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα θεραπευτικά σχήματα. Τα περισσότερο ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι η κωδεΐνη, η οξυκωδόνη και η υδρομορφόνη σε περιπτώσεις έντονου, συνεχή πόνου. Η φαιντανύλη χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις αδυναμίας λήψης της φαρμακευτικής αγωγής δια της στοματικής οδού. Παρεντερικά οπιοειδή σε συνδυασμό με αρθροκέντηση, εμφανίζουν θετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις ΚρΓΔ. Σε τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή κλινική μελέτη υποστηρίχθηκε ότι η ενδοαρθρική χορήγηση μορφίνης μειώνει σημαντικά την αρθραλγία στις ΚΓΔ. Η θεωρία αυτή βασίζεται στην πιθανή ύπαρξη μ-υποδοχέων στους ιστούς της ΚΓΔ, με τους οποίους αλληλεπιδρούν τα συγκεκριμένα φάρμακα. Παρ' όλα αυτά, σε άλλες μελέτες υποστηρίζεται ότι η ενδοαρθρική έγχυση οπιοειδών δεν φαίνεται να ανακουφίζει ασθενείς με ενδοαρθρικές διαταραχές των ΚΓΔ. Οι συχνότερες παρενέργειες των οπιοειδών είναι η καταστολή, η σωματική εξάρτηση, η ναυτία, ο έμετος, το αίσθημα ζάλης, η δυσκοιλιότητα, το αίσθημα υπερβολικής ευφορίας και οι αναπνευστικές δυσκολίες. Στην περίπτωση που τα οπιοειδή συνδιάζονται με βενζοδιαζεπίνες ή αντιψυχωσική ή αντικαταθλιπτική αγωγή, οι πιθανότητες εμφάνισης των παρενεργειών αυξάνονται κατά πολύ. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως η χορήγηση οπιοειδών θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, λαμβάνοντας υπ' όψη τις πιθανότητες πρόκλησης σωματικής εξάρτησης ή κατάχρησης ουσιών με βάση το ιατρικό ιστορικό και το ψυχοκοινωνικό υπόβαθρο κάθε ασθενούς ξεχωριστά. Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση ότι η μακρόχρονη χρήση τους υπερτερεί συγκριτικά με άλλα θεραπευτικά σχήματα.

Στο ίδιο άρθρο υποστηρίζεται ότι μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιείται ευρέως στην αντιμετώπιση των ΚρΓΔ τα τελευταία 30 χρόνια, είναι τα αντικαταθλιπτικά. Οι περισσότερες μελέτες γύρω από τον χρόνιο ΣΤΠΠ αφορούν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TACs), τα οποία φαίνεται να έχουν την μεγαλύτερη

αποτελεσματικότητα στην στοματοπροσωπική χώρα και ακολουθούν οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). Αρκετές φορές, σε ασθενείς με χρόνιο ΣΤΠΠ και μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης, παρατηρείται συννοσηρότητα με διαταραχές του ύπνου και κατάθλιψη. Σε αυτή την κατηγορία ασθενών, η χρήση αντικαταθλιπτικών μειώνει έμμεσα τον πόνο και βελτιώνει την γενικότερη ποιότητα ζωής τους. Πλήθος τυχαιοποιημένων κλινικών ερευνών, υποστηρίζει ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχουν αναλγητική δράση σε καταστάσεις χρόνιου ΣΤΠΠ. Συγκεκριμένα, σε διπλή-τυφλή κλινική μελέτη αναφέρεται ότι η αμιτριπτιλίνη, σε δόσεις 25mg ημερησίως, προσφέρει επαρκή ανακούφιση των συμπτωμάτων σε περιπτώσεις χρόνιας αρθραλγίας. Παράλληλα, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της δόσης σε 50-75mg ημερησίως δεν προσέφερε επιπλέον αναλγησία. Υπέρ της παραπάνω θεωρίας τάσσονται αρκετοί ακόμη ερευνητές. Ωστόσο, σε αντιπαράθεση με τα προαναφερθέντα αποτελέσματα έρχονται αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν ότι η δράση της αμιτριπτιλίνης δεν έχει στατιστικά σημαντική διαφορά από την δράση placebo. Ως αιτιολογικοί παράγοντες αυτής της θεωρίας, παρουσιάζονται η ύπαρξη ψυχοκοινωνικών παραγόντων και η δυσκολία αντικειμενικής καταγραφής του πόνου των ασθενών. Επίσης, σημειώνεται ότι οι δόσεις τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών που χρησιμοποιούνται στην διαχείριση του ΣΤΠΠ είναι πολύ χαμηλότερες από αυτές για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

Τα SSRIs αντικαταθλιπτικά αποτελούν μια εξίσου αποτελεσματική κατηγορία φαρμάκων στην αντιμετώπιση ΚρΓΔ, η οποία χρησιμοποιείται ήδη από τα τέλη του 1980 και υπερτερούν έναντι των TACs ως προς τις λιγότερες παρενέργειές τους. Η δράση τους βασίζεται στην αναστολή του μεταφορέα σεροτονίνης, με αποτέλεσμα να αυξάνουν το εξωκυτταρικό επίπεδο του νευροδιαβιβαστή σεροτονίνης, περιορίζοντας την επαναπρόσληψή του στο προσυναπτικό κύτταρο, αυξάνοντας το επίπεδο σεροτονίνης στη συναπτική σχισμή που είναι διαθέσιμη για σύνδεση με τον μετασυναπτικό υποδοχέα. Με βάση κλινικές μελέτες, ο νευροπαθητικός πόνος ανταποκρίνεται καλύτερα στην σιταλοπράμη και την παροξετίνη. Σε δείγμα 98 ασθενών με ιδιοπαθή ΣΤΠΠ, η φλουοξετίνη φάνηκε περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με το placebo. Σε αναφορά περιστατικού με δύο ασθενείς, η χορήγηση SSRIs είχε τα καλύτερα αποτελέσματα στην μείωση του ΣΤΠΠ.

Τα συνηθέστερα χορηγούμενα αντικαταθλιπτικά για την αντιμετώπιση των ΚρΓΔ είναι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η αμιτριπτιλίνη, η δεσιπραμίνη και η νορτριπτιλίνη. Οι κυριότερες παρενέργειες των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών είναι το αίσθημα ζάλης, η καταστολή, η θολή όραση, η ξηροστομία και η δυσκοιλιότητα. Η χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με καρδιοπάθειες. Τα SSRIs αντικαταθλιπτικά εμφανίζουν λιγότερες αντισταμινικές, αντιχολινεργικές και αντιαδρενεργικές παρενέργειες, έναντι των TACs. Παρ' όλα αυτά, στις ανεπιθύμητες ενέργειες συγκαταλέγονται οι γαστρεντερικές διαταραχές, η ναυτία, ο έμετος, η μείωση της

σεξουαλικής επιθυμίας, η ξηροστομία και ο ιδρώτας. Συνεπώς, αν και η αποτελεσματικότητά τους στον ΣΤΠΠ είναι αρκετά υψηλή, θα πρέπει να χορηγούνται με σύνεση και μόνο σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης σε συντηρητικά μέσα θεραπείας (π.χ. ενδοστοματικές συσκευές).

Οι συγγραφείς αναφέρουν πως μια άλλη ομάδα φαρμάκων, που χρησιμοποιείται ευρέως στην διαχείριση του πόνου, είναι τα αντιεπιληπτικά. Ο μηχανισμός δράσης τους σε ό,τι αφορά τις αναλγητικές τους ιδιότητες δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος. Σε περιπτώσεις ΚρΓΔ, τα αντιεπιληπτικά που χορηγούνται συνήθως είναι η πρεγκαμπαλίνη και η γκαμπαπεντίνη. Η γκαμπαπεντίνη συνδέεται με υψηλή συγγένεια στην α2δ (άλφα-2-δέλτα) υπομονάδα των τασεοεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου, συμβάλλοντας έτσι στην θεραπεία του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου. Η πρεγκαμπαλίνη είναι ανάλογο του γ-αμινοβουτυρικού οξέος ((S)3(αμινομέθυλ)5(μεθυλεξανοϊκό οξύ) και συνδέεται με την α2δ υποομάδα του τασεοευαίσθητου διαύλου του ασβεστίου στο προσυναπτικό τμήμα της σύναψης και τον εξουδετερώνει. Έτσι δεν εισέρχεται ασβέστιο στη σύναψη, με αποτέλεσμα να μην παράγεται η απαραίτητη ενέργεια από τα μιτοχόνδρια έτσι ώστε να μπορέσουν να αποδεσμευθούν και να εκλυθούν οι νευροδιαβιβαστές γλουταμικό, ουσία P, σεροτονίνη, νοραδρεναλίνη, CGRP (Calcitonin gene-related peptide) κ.ά.. Πιστεύεται ότι η πρεγκαμπαλίνη έχει μεγαλύτερη τάση σύνδεσης με την α2δ υποομάδα από τη γκαμπαπεντίνη γι' αυτό και έχει ισχυρότερη δράση στις ίδιες δόσεις. Ο παραπάνω μηχανισμός δράσης δεν είναι ο μοναδικός, καθώς φαίνεται ότι η πρεγκαμπαλίνη δρά παράλληλα και στην απελευθέρωση του GABA από το προσυναπτικό τμήμα των συνάψεων του ΚΝΣ. Η πρεγκαμπαλίνη, όταν χορηγείται από το στόμα, απορροφάται ταχύτατα. Το αποτέλεσμα μπορεί να εμφανισθεί μετά από μία ώρα και η βιοδιαθεσιμότητά της ανέρχεται στο 90% και πλέον, ανεξάρτητα από την δόση. Αντίθετα η γκαμπαπεντίνη παρουσιάζει βιοδιαθεσιμότητα που κυμαίνεται από 30% έως 60%, η οποία είναι δοσοεξαρτώμενη. Αυτός είναι ο λόγος που η πρεγκαμπαλίνη απορροφάται τρεις φορές περισσότερο από την γκαμπαπεντίνη και εμφανίζει ταχύτερα και με γραμμική αναλογία ικανοποιητικά επίπεδα στο πλάσμα. Εξαιτίας του ότι κυκλοφορεί στο αίμα χωρίς να συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν αλληλεπιδρά με φάρμακα που συνδέονται με αυτές. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ζάλη και η υπνηλία. Αρκετά συχνές είναι και η σύγχυση, η θολή όραση, η ξηροστομία, η απόσπαση της συγκέντρωσης, τα δερματικά εξανθήματα, το περιφερικό οίδημα και η αύξηση του σωματικού βάρους. Επιπλέον, η πρεγκαμπαλίνη ενισχύει τις δράσεις του οιοπνεύματος. Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες τόσο της γκαμπαπεντίνης, όσο και της πρεγκαμπαλίνης, φαίνεται πως είναι δοσοεξαρτώμενες.

Σε έρευνα των Kimos et al., υποστηρίζεται ότι η γκαμπαπεντίνη έχει στατιστικώς σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με placebo, στην μείωση της

αρθραλγίας των ΚΓΔ και της μυϊκής ευαισθησίας στην στοματοπροσωπική περιοχή (κυρίως σε κροταφίτες και μασητήρες). Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η πρεγκαμπαλίνη φαίνεται να προσφέρει ανακούφιση σε μεγάλο φάσμα επώδυνων νευροπαθητικών καταστάσεων. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά της σε περιπτώσεις ΚρΓΔ. Η χρήση τους σε περιπτώσεις ΚρΓΔ συστήνεται κατόπιν ιδιαίτερης προσοχής, λήψης λεπτομερούς ιστορικού και στενής παρακολούθησης των ασθενών, σε περιπτώσεις ασθενών που έχουν υποβληθεί σε αποτυχημένη χειρουργική επέμβαση των ΚΓΔ και σε περιπτώσεις έντονου ΣΤΠΠ που επιμένει.

Τέλος, σύμφωνα με την ανασκόπηση, μια ακόμη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ΣΤΠΠ είναι οι βενζοδιαζεπίνες. Οι βενζοδιαζεπίνες φέρουν ηρεμιστικές, υπνωτικές, αγχολυτικές, αντισπασμωδικές, αναισθητικές και μυοχαλαρωτικές ιδιότητες. Προσφέρουν βραχυπρόθεσμη ανακούφιση σε καταστάσεις έντονου άγχους ή αϋπνίας. Χρησιμοποιούνται, επίσης, για τη θεραπεία των σπασμωδικών κρίσεων και συμβάλλουν στην επαγωγή της αναισθησίας. Η αναλγητική δράση τους δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη, ωστόσο φαίνεται ότι οι βενζοδιαζεπίνες δεν είναι αγωνιστές των GABA υποδοχέων (γ-αμινοβουτυρικό οξύ), δηλαδή δεν προκαλούν οι ίδιες ενεργοποίησή τους, αλλά αλλοστερικοί διαμορφωτές τους, δηλαδή μεταβάλλουν την δράση τους συνδεδεμένες σε διαφορετικό μέρος του νευρώνα (βενζοδιαζεπινικός υποδοχέας). Έτσι αυξάνουν την διαπερατότητα των ιόντων χλωρίου στους GABAεργικούς νευρώνες, αυξάνοντας την δραστικότητα των πραγματικών αγωνιστών. Έχει βρεθεί πως επιδρούν κυρίως στην υποομάδα α των GABA υποδοχέων.

Σε ό,τι αφορά την στοματοπροσωπική περιοχή, υπάρχουν ενδείξεις ότι λειτουργούν ευεργετικά σε περιπτώσεις οξέος μυϊκού σπασμού καθώς και σε διαταραχές του ύπνου. Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν την υπεροχή τους σε σχέση με placebo αγωγή, σε διάφορες διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες που εξετάζουν την δράση τους σε περιπτώσεις ΚρΓΔ. Σε μελέτη των Singer and Dionne, υποστηρίζεται ότι η διαζεπάμη έχει στατιστικώς σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με placebo, σε ασθενείς με χρόνια πόνο στις ΚΓΔ. Οι Harkins et al. απέδειξαν ότι, μετά από ένα μήνα θεραπείας με κλοναζεπάμη, ο ΣΤΠΠ μειώθηκε σημαντικά. Αντιθέτως, σε άλλη μελέτη όπου συγκρίθηκε η τριαζολάμη με placebo αγωγή σε ασθενείς με ΚρΓΔ, δεν βρέθηκε καμία διαφορά στην μείωση του πόνου. Στην παραπάνω μελέτη, καταγράφηκε σημαντική βελτίωση των διαταραχών ύπνου στους ασθενείς που λάμβαναν τριαζολάμη. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που προκύπτουν από ορισμένες μελέτες αναφορικά με την επίδρασή τους στην αντιμετώπιση των ΚρΓΔ, δεν συστήνεται η μακροχρόνια χρήση τους λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Οι κυριότερες παρενέργειές τους είναι η πιθανή ανάπτυξη ανοτοχής, η σωματική ή/και ψυχική εξάρτηση των ασθενών στην θεραπεία, η σύγχυση, το αίσθημα ζάλης, η αμνησία και η εμφάνιση μειωμένου

μυϊκού συντονισμού. Η απότομη διακοπή τους προκαλεί σύγχυση, άγχος, αϋπνία, επιληπτικές κρίσεις, αίσθημα ταραχής και ανησυχία. Αντενδείκνυνται σε περιπτώσεις μυασθένειας Gravis, γλαυκώματος, ιστορικού αλκοολισμού ή/ και εξάρτησης σε ουσίες.

Σε συστηματική ανασκόπηση των Gauer & Semidey 2015, με θέμα την επίδραση των ΜΣΑΦ, βενζοδιαζεπινών, μυοχαλαρωτικών και αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην αντιμετώπιση των ΚρΓΔ, μελετήθηκαν 2.285 έρευνες, από τις οποίες επιλέχθηκαν οι 11. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η αποτελεσματικότητά τους είναι αμφιλεγόμενη στην περίπτωση των ΚρΓΔ. Ωστόσο, ορισμένοι ερευνητές διατυπώνουν πως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, με κυριότερα την αμιτριπτιλίνη, την νορτριπτιλίνη, την δοξεπίνη και την δεσιπράμη, φαίνονται αποτελεσματικά σε περιπτώσεις χρόνιου ΣΤΠΠ. Άλλοι ερευνητές διαπιστώνουν ότι οι βενζοδιαζεπίνες είναι αποτελεσματικές όταν χορηγούνται σε αρχικά στάδια της θεραπείας για 2-4 εβδομάδες. Από διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, προκύπτουν τα εξής προτεινόμενα σχήματα: κλοναζεπάμη 0,25mg ημερησίως, διαζεπάμη 2,5mg 4 φορές ημερησίως για 1 εβδομάδα, τριζολάμη 0,125mg ημερησίως, γκαμπαπεντίνη 300mg ημερησίως, με σταδιακή αύξηση με την πάροδο των ημερών. Άλλοι ερευνητές ισχυρίζονται πως η τραμαδόλη, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, οι αναστολείς μονοαμινοξειδάσης και τα οπιοειδή αναλγητικά είναι αναποτελεσματικά στην στοματοπροσωπική περιοχή.

Σε άρθρο των Rajan & Sun 2017, υποστηρίζεται ότι τα SSRI αντικαταθλιπτικά επάγουν τον βρυγμό. Παράλληλα, αναφέρονται ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του βρυγμού για τους αναστολείς μονοαμινοξειδάσης, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης, τους ανταγωνιστές ντοπαμίνης και τη βουσπιρόνη.

Σε μεταανάλυση των Romero et al. 2009, περιλαμβάνονται 11 άρθρα, που δημοσιεύτηκαν μεταξύ 1988 και 2008, με θέμα την χρήση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (TACs) στην αντιμετώπιση των ΚρΓΔ. Δεδομένου ότι η αιτιολογία των ΚρΓΔ είναι πολυπαραγοντική, η αντιμετώπισή τους ποικίλει αντίστοιχα. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι το γεγονός αυτό αποτελεί μια πιθανή εξήγηση στην αμφίβολη αποτελεσματικότητά τους. Η χρήση τους ενδείκνυται, κυρίως, σε ασθενείς με συνυπάρχοντα συμπτώματα κατάθλιψης, άγχους ή/και στρες, χρόνιου ΣΤΠΠ, ινομυαλγίας, πρωτοπαθών κεφαλαλγιών και νευροπαθητικού πόνου κεντρικής αιτιολογίας (π.χ. άτυπη οδονταλγία, μεθερπητική νευραλγία, νευραλγία του τρίδυμου νεύρου και διαβητική νευροπάθεια). Βάσει της μελέτης, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, με κυριότερη την αμιτριπτιλίνη, εισήχθησαν στην αντιμετώπιση συνδρόμων χρόνιου πόνου, από τα τέλη του 1960. Σε μεταανάλυση των Onghena and Houdenhove, που περιελάμβανε 39 κλινικές μελέτες, σημειώνεται η υπεροχή τους έναντι placebo αγωγής.

Στην βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αρκετές έρευνες που να πραγματεύονται την χρήση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών σε περιπτώσεις ΚρΓΔ. Ο πιθανός μηχανισμός δράσης τους στην μείωση του πόνου, σχετίζεται με την επίδρασή τους στα αμινεργικά συστήματα του εγκεφάλου, ιδίως της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης, των οποίων ενισχύουν τη δράση στο ΚΝΣ μέσω αναστολής της επαναπρόσληψής τους από τα νευρικά κύτταρα. Συγκεκριμένα, ο μηχανισμός δράσης της αμιτριπτιλίνης βασίζεται στην αναστολή επαναπρόσληψης και, συνεπώς, στην απενεργοποίηση της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης στις νευρικές απολήξεις. Η πρόληψη της επαναπρόσληψης αυτών των νευροδιαβιβαστών μονοαμίνης ενισχύει τη δράση τους στον εγκέφαλο. Μια άλλη θεωρία που εξηγεί την αναλγητική δράση τους, βασίζεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, των ενδογενών οπιοειδών και του αδρενεργικού συστήματος. Ωστόσο, η παθοφυσιολογία αυτής της θεωρίας παραμένει άγνωστη.

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με ΚρΓΔ, εμφανίζουν παράλληλα και συμπτώματα κατάθλιψης, άγχους και διαταραχών του ύπνου. Σε αυτούς τους ασθενείς ενδείκνυται η χορήγηση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Υποστηρίζεται ότι σε αυτές τις περιπτώσεις, ο πόνος μειώνεται έμμεσα, μέσω της βελτίωσης της ποιότητας του ύπνου και της ψυχολογικής κατάστασης των ασθενών. Σε μελέτη των Tversky et al. υποστηρίζεται ότι η ανταπόκριση των ασθενών με ΚρΓΔ σχετίζεται άμεσα με τον βαθμό και την ένταση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων τους. Στην ίδια έρευνα αναφέρεται ότι η ένταση του χρόνιου πόνου επηρεάζει την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών αυτών και προτείνεται η αξιολόγηση της ψυχικής υγείας όλων των ασθενών με σημεία και συμπτώματα χρόνιου πόνου. Ο ακριβής μηχανισμός αναλγησίας των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών παραμένει ασαφής.

Σύμφωνα με κάποιους ερευνητές, η χρήση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με ΚρΓΔ, επιδρά θετικά στην βελτίωση της ποιότητας του ύπνου τους και την μείωση της διάρκειας του ύπνου REM, στην μείωση του νυχτερινού βρυγμού καθώς και στην μυοχάλαση. Συνεπώς, η χρήση τους συστήνεται σε περιπτώσεις αποτυχίας των συντηρητικών μεθόδων θεραπείας (νάρθηκες σταθεροποίησης, κινησιοθεραπεία κ.λ.π.). Σε έρευνα των Plesh et al. προτείνεται η χρήση αμιτριπτιλίνης παράλληλα με την εφαρμογή αντιστρεπτών μέσων θεραπείας, για την αντιμετώπιση των ΚρΓΔ.

Η συνιστώμενη δόση αυτών των φαρμάκων, με στόχο την επίτευξη αναλγησίας, είναι 10-20 φορές μικρότερη από την χορηγούμενη δόση τους σε περιπτώσεις κατάθλιψης. Η συνιστώμενη δόση αμιτριπτιλίνης κυμαίνεται μεταξύ 25-150 mg ημερησίως, σύμφωνα με έρευνες των Pettengill & Reisner-Keller και Kreisberg. Η θεραπεία ξεκινά με μικρές δόσεις (10-25mg ημερησίως), οι οποίες αυξάνονται σταδιακά, μέχρι την άρση των επώδυνων συμπτωμάτων. Σε πιλοτική μελέτη των

Plesh et al., συμμετείχαν 25 ασθενείς με χρόνια συμπτώματα ΚρΓΔ και χωρίστηκαν σε 2 ομάδες (μυαλγία και αρθραλγία). Στους ασθενείς αυτούς δόθηκαν χαμηλές δόσεις αμιτριπυλίνης (10-30mg). Οι ερευνητές καταλήγουν πως η αμιτριπυλίνη σε αυτές τις δόσεις ήταν πιο αποτελεσματική στην μείωση του πόνου 6 εβδομάδες μετά, παρά ένα χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, το αποτέλεσμα αυτής της μελέτης δεν τεκμηριώνεται από τους ερευνητές. Σε διπλή-τυφλή μελέτη των Rizzatti-Barbosa et al. συμμετείχαν 12 γυναίκες με ΚρΓΔ, στις οποίες δόθηκε αμιτριπυλίνη για 14 ημέρες, σε δόσεις 25mg ημερησίως. Ο πόνος στην στοματοπροσωπική χώρα μειώθηκε σημαντικά. Υποστηρίζεται, επίσης, ότι η αύξηση της δόσης σε 50-75 mg δεν προσέφερε περισσότερη ανακούφιση των ασθενών, ενώ παράλληλα οι παρενέργειες του φαρμάκου ήταν εντονότερες. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και σε έρευνες των Sharav et al. και των McQuay et al., τα οποία θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά, λόγω του μικρού δείγματος και των μεθοδολογικών σφαλμάτων που εντοπίστηκαν. Οι Zitman et al. υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ασθενείς με ΚρΓΔ, αλλά επισημαίνουν ότι είναι μικρότερη από την αναμενόμενη.

Από τα 11 άρθρα που μελετήθηκαν στην συγκεκριμένη μεταανάλυση, μόνο στο 1 βρέθηκε βελτίωση των επώδυνων συμπτωμάτων ΚρΓΔ μετά την θεραπεία με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Συνεπώς, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι υπάρχει ανάγκη περαιτέρω έρευνας.

Σε δημοσίευση των Pettengill & Reisner-Keller 1997, υποστηρίζεται η χρήση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (νορτριπυλίνη, αμιτριπυλίνη, δοξεπίνη, δεσιπράμη) στην αντιμετώπιση των ΚρΓΔ.

Την αποτελεσματικότητα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών στην αντιμετώπιση των ΚρΓΔ, εξετάζουν και οι Brown & Bottomley 1990, σε συστηματική ανασκόπησή τους. Στην συγκεκριμένη μελέτη, αναφέρεται ότι αυτή η κατηγορία φαρμάκων χρησιμοποιείται σε καταστάσεις χρόνιου πόνου, όπως οι ημικρανίες, η κεφαλαλγία τύπου τάσεως, η μεθερπτική νευραλγία, η άτυπη οδονταλγία, ο ψυχογενής ΣΤΠΠ, η διαβητική νευροπάθεια, οι ΚρΓΔ και η ινομυαλγία. Ο μηχανισμός δράσης τους παραμένει ασαφής. Αρκετές μελέτες αποδεικνύουν ότι τα συγκεκριμένα φάρμακα, εκτός της αντικαταθλιπτικής τους δράσης, έχουν και αναλγητική δράση. Σε διάφορες μελέτες υποστηρίζεται ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μειώνουν το αίσθημα του πόνου κατά 50%. Σε μελέτη των Pilowsky & Barrow, η χρήση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με χρόνια, ψυχογενή πόνο κρίθηκε αποτελεσματική στην μείωση του πόνου και την αύξηση της λειτουργικότητας και εγρήγορσης των νοσούντων. Η αναλγητική δράση των εν λόγω φαρμάκων φαίνεται πως είναι ανεξάρτητη της αντικαταθλιπτικής τους δράσης. Βάσει ερευνών, ημερήσιες δόσεις αμιτριπυλίνης έως 50mg μπορούν να επιφέρουν αναλγησία, ενώ για την μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, οι απαιτούμενες δόσεις

χορήγησης είναι μεγαλύτερες. Ένα σημαντικό μειονέκτημα αυτών των ερευνών είναι ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά προκαλούν ξηροστομία, συνεπώς η ομάδα ελέγχου, στην οποία χορηγείται το placebo, γνωρίζει σε ποια ομάδα ανήκει. Κατά συνέπεια, οι μελέτες αυτές δεν είναι ακριβώς διπλές τυφλές. Για να υπερκεραστεί αυτή η δυσκολία, σε μελέτη των Max et co. , δόθηκε ενεργό placebo (1mg βενζοτροπίνης και 5mg διαζεπάμης) εξασφαλίζοντας έτσι το σύμπτωμα της ξηροστομίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, σε σχέση με το placebo, στον χρόνιο πόνο. Σε ό,τι αφορά τις παρενέργειες των φαρμάκων, οι οποίες προαναφέρθηκαν, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η δοξεπίνη είναι το λιγότερο καρδιοτοξικό φάρμακο αυτής της κατηγορίας. Επίσης, κλινικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η τραζοδόνη έχει πολύ μικρή επίδραση στην καρδιακή λειτουργία και δεν προκαλεί ταχυκαρδία. Τα καινούργια τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, όπως η φλουοξετίνη, χαρακτηρίζονται από μειωμένες αντιμυοκαρδινικές παρενέργειες, αλλά χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης ως προς την αποτελεσματικότητά τους στον χρόνιο πόνο. Τέλος, οι συγγραφείς υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην αντιμετώπιση του χρόνιου ΣΤΠΠ. Εντούτοις, τονίζουν την αναγκαιότητα λήψης λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού πριν την χορήγησή τους. Υπογραμμίζεται ότι η χορήγησή τους θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε ασθενείς με γλαύκωμα, με κατακράτηση ούρων, με καρδιακές αρρυθμίες, με έντονη ξηροστομία, με ορθοστατική υπόταση, με αυτοκτονικές τάσεις και με ηπατικά προβλήματα.

Σε μελέτη των Ivkovic et al. 2008, τα άτομα που έλαβαν μέρος χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην μια ομάδα ανήκαν 30 ψυχιατρικοί ασθενείς που νοσηλεύονταν και έκαναν λήψη τρικυκλικής αντικαταθλιπτικής αγωγής (μαποτριλίνη) σε συνδιασμό με αγχολυτικό φάρμακο (διαζεπάμη), ενώ η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 30 άτομα χωρίς ψυχιατρική πάθηση. Και οι δύο ομάδες έπασχαν από ΚρΓΔ. Όλοι οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια RDC/TMD και διαπιστώθηκε ότι εμφάνιζαν σημειολογία συμβατή με ΚρΓΔ. Σε όλους τους συμμετέχοντες, καταγράφηκε η ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα δεξιού και αριστερού μαστητήρα και η περίοδος ηρεμίας του μυ, μετά την εφαρμογή μηχανικού ερεθίσματος. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν ήταν ότι στο πρώτο γκρουπ των ψυχιατρικών ασθενών, βρέθηκε μεγαλύτερο ποσοστό ενδαρθρικών διαταραχών, μικρότερο ποσοστό μυϊκών διαταραχών και μικρότερης έντασης χρόνιος πόνος. Στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διάρκεια της περιόδου σιωπής του μαστητήρα, μετά την εφαρμογή ερεθίσματος. Συμπερασματικά, η αντικαταθλιπτική και αγχολυτική θεραπεία των ασθενών της πρώτης ομάδας, λειτούργησε αποτελεσματικά στον έλεγχο των συμπτωμάτων ΣΤΠΠ.

Σε άρθρο του Brian E.Cairns 2010, επισημαίνεται ότι η πραγματική ιστική βλάβη στην περιοχή των ΚΓΔ είναι ,αρκετές φορές, δυσανάλογη με τα υποκειμενικά

ενοχλήματα των ασθενών, γεγονός που παραπέμπει στην εμπλοκή μηχανισμών κεντρικής αιτιολογίας. Συνεπώς, αρκετά φάρμακα που επιδρούν σε κεντρικό επίπεδο έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση των ΚρΓΔ (ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή, οπιοειδή, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά, μυοχαλαρωτικά). Το άρθρο καταλήγει στην έλλειψη επαρκούς επιστημονικής τεκμηρίωσης που να αποδεικνύει την αποτελεσματικότητά τους και τονίζει την ανάγκη περαιτέρω έρευνας.

Σε άρθρο των Denucci et al. 1996, υποστηρίζεται η αποτελεσματικότητα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών σε περιπτώσεις νευρογενούς και ιδιοπαθούς πόνου, καθώς και η χρήση βενζοδιαζεπινών σε ασθενείς με μυοσκελετικό πόνο. Εντούτοις, ο θεράπων οδοντίατρος οφείλει να αναλογιστεί τα πιθανά μειονεκτήματα και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της μακροχρόνιας χρήσης αυτών των φαρμάκων, πριν την χορήγησή τους.

Σε πιλοτική έρευνα που δημοσιεύθηκε το 2011 από το Brazilian Dental Journal, συμμετείχαν 47 γυναίκες με χρόνια συμπτώματα ΚρΓΔ. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 γκρουπ. Στο πρώτο δόθηκε αμιτριπρυλίνη, στο δεύτερο δόθηκε αμιτριπυλίνη σε συνδυασμό με οδηγίες συμπεριφορικής θεραπείας, στο τρίτο δόθηκε placebo σε συνδυασμό με οδηγίες συμπεριφορικής θεραπείας και στο τέταρτο δόθηκε μόνο placebo. Όλοι οι συμμετέχοντες ελέγχθηκαν μια εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας, επτά εβδομάδες μετά και έντεκα εβδομάδες μετά. Οι παράγοντες που αξιολογήθηκαν ήταν η ένταση του πόνου, τα επίπεδα κατάθλιψης και η ποιότητα ζωής και ύπνου. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μέχρι και την 7^η εβδομάδα από την έναρξη της αγωγής. Ωστόσο, την 11^η εβδομάδα η ομάδα στην οποία δόθηκε αμιτριπυλίνη σε συνδυασμό με οδηγίες συμπεριφορικής θεραπείας εμφάνισε καλύτερα αποτελέσματα ως προς όλες τις παραμέτρους που εξετάσθηκαν, σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό.

Σε ανασκόπηση των Hagelberg et al. 2004, προτείνεται η χρήση ανταγωνιστών των D2 υποδοχέων ντοπαμίνης για την αντιμετώπιση του χρόνιου ΣΤΠΠ.

Σε συστηματική ανασκόπηση του Wilhelmus J.J.M.Martin 2011, αναφέρεται ότι η χρήση αντιεπιληπτικών δεν προσφέρει επαρκή αποτελέσματα στον έλεγχο του πόνου στοματοπροσωπικής χώρας και υπογραμμίζεται η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα.

Σε μελέτη των Brazeau et al. 1998, εξετάζεται η χρήση αντιεπιληπτικών, αντικαταθλιπτικών, μυοχαλαρωτικών, ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδών και οπιοειδών στην εξέλιξη των ΚρΓΔ και συμπεραίνεται ότι επιδρούν θετικά στον έλεγχο των συμπτωμάτων ΣΤΠΠ.

Σε ανασκόπηση των Durado et al. 2016, αναλύεται η χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων σε περιπτώσεις ΣΤΠΠ. Αναφέρεται ότι τα φάρμακα αυτά ενδείκνυνται σε περιπτώσεις βρυγμού, ΚρΓΔ και νευροπαθητικού πόνου της στοματοπροσωπικής περιοχής, μετά από αποτυχία των αντιστρεπτών μεθόδων θεραπείας. Σε περιπτώσεις μυοπεριτονιακού πόνου που εντοπίζεται στην στοματοπροσωπική περιοχή, η χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων προτείνεται σε περιπτώσεις που η εφαρμογή θεραπευτικού μασάζ, υπερήχων, κινησιοθεραπείας και έγχυσης αναισθητικού στην περιοχή των trigger points, δεν είχαν το επιθυμητό αποτέλεσμα. Σύμφωνα με τους Campesatto et al., το πιο αποτελεσματικό αντιεπιληπτικό για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, είναι η γκαμπαπεντίνη. Η φαινυτοΐνη είναι, επίσης, αποτελεσματική σε καταστάσεις νευροπαθητικού πόνου, αλλά η χρήση της για περισσότερο από 3 μήνες μπορεί να προκαλέσει υπερπλασία των ούλων. Με βάση τους Mendes et al., η καρβαμαζεπίνη έχει θετικά αποτελέσματα σε 60-80% των ασθενών με νευροπαθητικό πόνο. Ωστόσο, η παρατεταμένη λήψη της ενέχει τον κίνδυνο ζάλης, διάρροιας, ηπατικής δυσλειτουργίας, γαστρεντερικών προβλημάτων, υπνηλίας και τρόμου (τρέμουλο). Η κλοναζεπάμη έχει θετική επίδραση σε ποσοστό 70% ασθενών με σύνδρομο καυσαλγίας της στοματικής κοιλότητας. Παρ' όλα αυτά, είναι πιθανόν να προκαλέσει ξηροστομία και δυσγευσία. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως ο θεράπων ιατρός οφείλει να είναι ενήμερος για τις πιθανές παρενέργειές τους και να προτείνει την χορήγησή τους μόνο σε περιπτώσεις που η συντηρητική θεραπεία δεν αποδίδει τα επιθυμητά αποτελέσματα.

Σε άρθρο των Christoph T. et al. 2007, υποστηρίζεται ότι η τραμαδόλη σε συνδιασμό με μορφίνη, έχει θετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις χρόνιου νευροπαθητικού πόνου.

Σε μελέτη των Swift & Roszkowski 1998, αναφέρεται η θετική ανταπόκριση ασθενών με στοματοπροσωπικό πόνο στα οπιοειδή. Η χρήση τους συστήνεται σε περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται σε άλλες θεραπείες. Τα μειονεκτήματα της μακροπρόθεσμης χρήσης τους είναι η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα οπιοειδή και η εξάρτηση. Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού πριν την χορήγησή τους είναι απαραίτητη με σκοπό την διερεύνηση της πιθανότητας ο ασθενής να έχει αναπτύξει εξαρτήσεις σε φάρμακα, στο παρελθόν. Οι ενδείξεις χορήγησής τους σε ασθενείς με ΣΤΠΠ είναι η μη ανταπόκριση του ασθενούς σε άλλα θεραπευτικά σχήματα, η απουσία ιστορικού εξάρτησης σε ουσίες, η αιτιοπαθογένεια του πόνου να μην σχετίζεται με ψυχοκοινωνικούς παράγοντες, η συμμόρφωση του ασθενή στις οδηγίες του θεράποντα ως προς την λήψη της αγωγής και η δυνατότητα στενής παρακολούθησης των ασθενών.

Σε συστηματική μελέτη του Zuniga 1998, υποστηρίζεται ότι η μακροχρόνια χρήση των οπιοειδών προσφέρει ανακούφιση σε 41-100% ασθενών, σε περιπτώσεις

κακοήθους ΣΤΠΠ. Ωστόσο, σε χρόνια ΣΤΠΠ, μόνο 25% ασθενών αναφέρουν επαρκή μείωση του πόνου μετά από μακροχρόνια λήψη τους. Σε μια μελέτη αναφέρεται ότι 20% των ασθενών εμφάνισαν δυσλειτουργία που επηρέασε την καθημερινότητά τους (έλλειψη παραγωγικότητας στην δουλειά, το σπίτι, το σχολείο) κατά το διάστημα λήψης οπιοειδών. Σε γενικές γραμμές, υποστηρίζεται ότι μόνο σε ποσοστό 25-38% η λειτουργικότητα των ασθενών δεν βελτιώνεται μετά την χρήση οπιοειδών. Οι συνηθέστερες παρενέργειες του φαρμάκου είναι η ναυτία, η ζαλάδα, το αίσθημα κόπωσης, ο έμετος, η δυσκοιλιότητα και ο κνησμός και εμφανίζονται σε 5-42% των ασθενών που λαμβάνουν αγωγή για πάνω από ένα χρόνο. Αν και οι περισσότερες μελέτες στρέφονται στο συμπέρασμα ότι οι πιθανότητες εξάρτησης είναι μικρές, παρατηρούνται περιπτώσεις καταχρήσεις του φαρμάκου σε 17,3% ασθενών σε μακροχρόνια αγωγή. Τέλος, σημειώνεται ότι η χρόνια λήψη τους ενδέχεται να οδηγήσει σε ανθεκτικότητα του ασθενούς στον πόνο, εξάρτηση, αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα καθώς και μείωση της κινητικότητας και αισθητικότητας.

Τέλος, η θετική ανταπόκριση των ασθενών με ΣΤΠΠ στην τραμαδόλη σε συνδιασμό με φαιντανύλη, υποστηρίζεται και σε μελέτη των Miranda et al. 2011.

Η δική μας έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η φαρμακευτική αγωγή που δόθηκε για την αντιμετώπιση της ΕΗ και της ΕΚΤΤ, δεν επηρέασε την εξέλιξη των ΚρΓΔ, σε ασθενείς με δυσλειτουργία, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Ωστόσο, οφείλουμε να αναφερθούμε στους περιορισμούς και τις δυσκολίες της μελέτης μας.

Αρχικά, αντιμετωπίστηκε δυσκολία στην συλλογή του δείγματος και, κυρίως, στην εύρεση ασθενών με ΕΚΤΤ. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η ΚΤΤ χαρακτηρίζεται από ήπιο προς μέτριο πόνο. Συνεπώς, οι πάσχοντες δεν θα αναζητήσουν συχνά συστηματική θεραπεία. Ακόμη λιγότεροι είναι εκείνοι που θα απευθυνθούν στα επείγοντα ενός δημόσιου νοσοκομείου. Επίσης, εκείνοι οι οποίοι θα αναζητήσουν βοήθεια είναι, κυρίως, όσοι υποφέρουν από τη χρόνια μορφή της νόσου. Εντούτοις, στην παρούσα μελέτη εξετάζονται ασθενείς με επεισοδιακή ΚΤΤ, γεγονός που έκανε το δείγμα μας ακόμη πιο δυσεύρετο.

Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης μας, ήταν το γεγονός ότι αρκετοί εκ των αρχικών ασθενών, αποκλείστηκαν στην πορεία λόγω μη συμμόρφωσης στις οδηγίες που τους δόθηκαν ως προς τον τρόπο λήψης της φαρμακευτικής αγωγής και την δοσολογία. Το γεγονός αυτό, ενδεχομένως, οφείλεται στο ότι τα άτομα που απευθύνονται στο εν λόγω τμήμα του Αιγινήτειου Νοσοκομείου ήταν, ως επί το πλείστον, χαμηλού κοινωνικο-μορφωτικού επιπέδου.

Ένα άλλο αρνητικό σημείο της έρευνας είναι η ανισοκατανομή μεταξύ των δύο φύλων, δεδομένου ότι το φύλο δυνητικά επηρεάζει την ευαισθησία και την λειτουργικότητα των ΚΓΔ και των στοματοπροσωπικών μυών.

Επιπρόσθετα, ο αριθμός των περιστατικών που μεταβλήθηκαν στην δεύτερη εξέταση ήταν μικρός, με αποτέλεσμα να μην επαρκεί ώστε να ελεγχθεί κατά πόσο το φύλο και η ηλικία επηρέασαν την εξέλιξη των ΚρΓΔ.

Επιπλέον, αντιμετωπίσαμε δυσκολία στην επανεξέταση του δείγματος. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η πηγή συλλογής των ασθενών ήταν ένα δημόσιο νοσοκομείο με μεγάλη αναμονή και μεγάλη χρονική απόσταση μεταξύ των ραντεβού. Κατά συνέπεια, πολλοί ασθενείς δεν εμφανίζονταν στην δεύτερη επανεξέταση διότι είχαν απευθυνθεί σε άλλο θεράποντα. Επίσης, η επανεξέταση στους 3 μήνες ,που είχαμε ορίσει στο πρωτόκολλό μας, καθυστέρωσε σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών.

Τέλος, οι ασθενείς του δείγματος ανέφεραν ως αιτία προσέλευσης την κεφαλαλγία. Αντίθετα, η δυσλειτουργία του Στοματογναθικού τους Συστήματος δεν είχε απασχολήσει τους περισσότερους εξ αυτών. Αυτός ήταν ένας παράγοντας που προκάλεσε σύγχυση στους ασθενείς και στα αναφερόμενα συμπτώματα ΚρΓΔ. Αντίστοιχα, εάν οι συμμετέχοντες ανέφεραν ως κύριο σύμπτωμα την δυσλειτουργία και παράλληλα έπασχαν σε μικρότερο βαθμό από ΕΗ ή ΕΚΤΤ, τα αποτελέσματα ενδέχεται να ήταν διαφορετικά.

Συμπεράσματα

Από την περιγραφική στατιστική επεξεργασία του υλικού της παρούσας μελέτης, προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Η φαρμακευτική αγωγή για την κεφαλαλγία, δεν βρέθηκε να μεταβάλλει την σοβαρότητα των συμπτωμάτων ΚρΓΔ, στους ασθενείς της παρούσας μελέτης, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.
- Η συχνότητα της αναφερόμενης κεφαλαλγίας μειώθηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, μετά την λήψη της φαρμακευτικής αγωγής ($p < 0,001$).
- Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, ως προς την ηλικία και το φύλο.
- Οι ασθενείς της παρούσας μελέτης παρουσιάστηκαν με τιμή οριζόντιας πρόταξης στατιστικώς μεγαλύτερη στις γυναίκες, συγκριτικά με τους άνδρες ($p = 0,031$).
- Οι ασθενείς της παρούσας μελέτης παρουσιάστηκαν με τιμή μέγιστης κατάσπασης στατιστικώς μεγαλύτερη στους άνδρες, σε σχέση με τις γυναίκες ($p = 0,019$).

- Θα ήταν ενδιαφέρον να αξιολογήσει κανείς μεγαλύτερο υλικό ασθενών που πάσχουν από διάφορους τύπους κεφαλαλγίας σε σχέση με την εξέλιξη των ΚρΓΔ, για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.
- Υπάρχουν αρκετές δυσκολίες στην συγκέντρωση και ομαδοποίηση ενός τέτοιου υλικού.

Περίληψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ως Κρανιογναθικές διαταραχές (ΚρΓΔ) ορίζουμε ένα σύνολο καταστάσεων στο Στοματογναθικό Σύστημα (ΣΣ) που χαρακτηρίζονται από πόνο, ήχους από τις Κροταφογναθικές Διαρθρώσεις (ΚΓΔ), αφύσικη ή παρεκκλίνουσα πορεία της κάτω γνάθου καθώς και κεφαλαλγίες. Αναφέρεται συχνά ότι οι ασθενείς που πάσχουν από κεφαλαλγίες, παρουσιάζουν και σημειολογία ΚρΓΔ και, σε πολλές περιπτώσεις, η αντιμετώπιση των ΚρΓΔ επιδρά θετικά στις κεφαλαλγίες.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της επεισοδιακής ημικρανίας (ΕΗ) και της επεισοδιακής κεφαλαλγίας τύπου τάσεως (ΕΚΤΤ) στην βελτίωση της σημειολογίας των ΚρΓΔ.

ΥΛΙΚΟ και ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για μια τυχαίοποιημένη, κλινική μελέτη παρατήρησης, διάρκειας 3 μηνών. Στην μελέτη συμμετείχαν 46 ασθενείς από τα Ειδικά Ιατρεία της Α΄ Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου Αθηνών, εκ των οποίων οι 35 διαγνώστηκαν με ΕΗ και οι υπόλοιποι 11 με ΕΚΤΤ, μετά από νευρολογική εκτίμηση με βάση τα αναθεωρημένα κριτήρια της τρίτης διεθνούς κατάταξης κεφαλαλγιών του 2018 (ICHD-3). Όλα τα άτομα του δείγματος εξετάστηκαν με βάση τον κλινικό διαγνωστικό δείκτη Helkimo και διαπιστώθηκε ότι έπασχαν από ΚρΓΔ.

Σε όλους τους ασθενείς δόθηκε φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας τους, από τον νευρολόγο του τμήματος, μετά την αρχική εξέταση και η επανεξέταση τους έγινε τρεις μήνες μετά, με την προπόθεση ότι ακολούθησαν κανονικά τη φαρμακευτική τους αγωγή. Η φαρμακευτική αγωγή που δόθηκε από τον νευρολόγο ανήκε σε μια από τις παρακάτω κατηγορίες φαρμάκων: αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά ή αντιυπερτασικά.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από την στατιστική επεξεργασία που ακολούθηθηκε, προέκυψε ότι η φαρμακευτική αγωγή για την κεφαλαλγία, δεν επιδρά στην εξέλιξη των ΚρΓΔ σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στα υπο μελέτη άτομα, δεν επιβεβαιώνεται η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας στην εξέλιξη των ΚρΓΔ. Αντίθετα, θετική ανταπόκριση σημειώθηκε στην αναφερόμενη κεφαλαλγία τους, μετά την λήψη της φαρμακευτικής αγωγής.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Στοματοπροσωπικός Πόνος, Κρανιογναθικές Διαταραχές, Κεφαλαλγία, Επεισοδιακή Ημικρανία, Επεισοδιακή Κεφαλαλγία τύπου τάσεως.

Abstract

INTRODUCTION: Temporomandibular disorders (TMD) are a heterogeneous group of musculoskeletal and neuromuscular conditions which includes pain in the temporomandibular joint complex and the masticatory muscles, as well as abnormal mandibular movement and headaches. Researchers have found high rates of comorbidities between headaches and TMD and it is shown that treating TMD conditions has a positive effect in the treatment of headaches.

AIM: The aim of our study is to investigate whether the pharmacological treatment of episodic migraine and episodic tension type headache has a positive effect to the treatment of TMD.

MATERIAL and METHODS: The present study is a randomized controlled clinical trial, with a 3-month duration. Patients were collected from A Neurological Clinic of Eginition Hospital of Athens Medical School. Data consisted of 35 patients who were diagnosed with episodic migraine and 11 patients who were diagnosed with episodic tension type headache, according to the 3rd edition of International Classification of Headache Disorders (ICHD-3). All patients were examined according to Helkimo clinical diagnostic criteria and were diagnosed with TMD conditions.

All patients were given pharmacological treatment for their headaches, by the neurologist of the department and they were re-examined 3 months later. The pharmacotherapy included either antidepressant, or antihypertensive or anticonvulsant medicines.

RESULTS: The statistical analysis showed that pharmacological treatment of headaches, had no effect on the progress of TMD.

CONCLUSION: The present study concluded that pharmacological therapy of episodic migraine and episodic tension type headache, didn't have a positive effect on the management of TMD, in a statistically significant level. However, it had a positive outcome in reducing the frequency and intensity of headaches.

KEYWORDS: Orofacial Pain, Temporomandibular Disorders, Cephalalgia, Headaches, Episodic Migraine, Episodic Tension Type Headache

Βιβλιογραφία

1. Τζάκης Μ., Φυσιολογία του Στοματογναθικού Συστήματος και Σύγκλιση. Δ Έκδοση, Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ. Αθήνα 2018.
2. Μητσικώστας ΔΔ, Κεφαλαλγίες. 2^η έκδοση, Εκδόσεις Βήτα, 2004.
3. Μητσικώστας ΔΔ. Η επιδημιολογία της κεφαλαλγίας. Κεφαλαλγία 1995,3:176-184.
4. Δρούκας Β., Λειτουργία και Δυσλειτουργία του Στοματογναθικού Συστήματος. 3^η Έκδοση Επ. Αθήνα : Εκδόσεις Παρισιάνου , 2008.
5. A Session of the 7th Migraine Trust International Symposium. 5-HT1-like receptor agonism as a novel approach to the treatment of acute migraine. Cephalalgia 1989,9(Suppl 9): 7-101.
6. Abouelhuda AM, Kim HS, Kim SY, Kim YK. Association between headache and temporomandibular disorder. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2017;43(6):363-367.
7. Aguirre J, Gallardo R, Pareja JA, Perez-Miranda M. Cluster of MMPI personality profiles in chronic tension-type headache and predictable response to fluoxetine. Cephalalgia 2000, 20:51-56.
8. Akerman S, Williamson DJ, Hill RG, Goadsby PJ. The effect of adrenergic compounds on neurogenic dural vasodilatation. Eur J Pharmacol 2001, 424:53-58.
9. Al-Waili NS. Treatment of menstrual migraine with prostaglandin synthesis inhibitor mefenamic acid: double-blind study with placebo. Eur J Med Res 2000,5:176-182.
10. Andersen S, Petersen MW, Svendsen AS, Gazerani P. Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache, and those with migraine--a systematic review. Pain. 2015;156(8):1409-1423.
11. Andersen AR, Langermark M, Olesen J. Regional cerebral blood flow in chronic tension-type headache. In: Olesen J (ed) Migraine and other headaches: the vascular mechanisms. New York, Raven Press, 1991:319-321.
12. Anderson GC, John MT, Ohrbach R, et al. Influence of headache frequency on clinical signs and symptoms of TMD in subjects with temple headache and TMD pain. Pain. 2011;152(4):765-771.
13. Anderson PG. BC-105 and deseril in migraine prophylaxis: a double-blind study. Headache 1973,13:68-73.

14. Ansell E, Fazzino T, Festenstein R et al. Nimodipine in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1988;8:269-272.
15. Antony M, Lance JW. Monoamine oxidase inhibition in the treatment of migraine. *Arch Neurol* 1969;21:263-268.
16. Ardid D, Guilbaud G. Antinociceptive effects of acute and 'chronic' injections of tricyclic antidepressant drugs in a new model of mononeuropathy in rats. *Pain*. 1992 May;49(2):279-87.
17. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Goodman-Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds) *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. Pergamon Press, New York, 1991:383-435.
18. Bell R, Montoya D, Shuaib A, Lee MA. A comparative trial of three agents in the treatment of acute migraine headache. *Ann Emerg Med* 1990, 19:1079-1082.
19. Bellavance AJ, Meloche JP. A comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. *Headache* 1990;30:710-715.
20. Bevilacqua Grossi D, Lipton RB, Bigal ME. Temporomandibular disorders and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(4):314-318
21. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;20(5):486-508.
22. Bendtsen L, Fernández-de-la-Peñas C. The role of muscles in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(6):451-458.
23. Bendtsen L, Jensen R. Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2000;20(6):603-610.
24. Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 1992;339:1202-1207.
25. Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Gerard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain* 2002, 125:912-922.
26. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002;8:136-142.
27. Bove SR, Guimaries AS, Smith RL. Characterization of patients in a temporomandibular dysfunction and orofacial pain outpatient clinic. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2005, 13(5): 686-91.
28. Boureau F, Joubert JM, Lassere V, Prum B, Delecoeuillerie G. Double-blind comparison of an acetaminophen 400mg-codeine 25mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia* 1994, 14:156-161.
29. Brazeau GA, Gremillion HA, Widmer CG, Mahan PE, Benson MB, Mauderli AP, Riley JL, Smith CL. The Role of Pharmacy in the Management of Patients with

- Temporomandibular Disorders and Orofacial Pain. *Journal of the American Pharmaceutical Association* 1998;38(3):354-363.
30. Bredfeldt RC, Sutherland JE, Kruse JE. Efficacy of transdermal clonidine for headache prophylaxis and reduction of narcotic use in migraine patients: a randomized crossover trial. *J Fam Pract* 1989;29:153-158.
 31. Bromm B, Forth W, Richter E, Sharein E. Effects of acetaminophen and antipyrine on non-inflammatory pain and EEG activity. *Pain* 1992, 50:213-221.
 32. Brown RS, Bottomley WK. Utilization and mechanism of action of tricyclic antidepressants in the treatment of chronic facial pain: a review of the literature. *Anesth Prog.* 1990;37(5):223-229.
 33. Brune K, Beck WS, Geislinger G. Aspirin-like drugs may block pain independent of prostaglandin synthesis inhibition. *Experientia* 1991;47:257-261.
 34. Buse DC, Rains JC, Pavlovic JM, et al. Sleep Disorders Among People With Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache.* 2019;59(1):32-45.
 35. Buschmann K. Psychological treatment of chronic headache and facial pain. *Schmerz.* 2007 Apr;21(2):167-177.
 36. Buzzi MG, Bonamini M, Moskowitz MA. Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia* 1995;15:277-280.
 37. Buzzi MG, Moskowitz MA. The anti-migraine drug sumatriptan (GR 43175) selectively blocks neurogenic plasma extravasation blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol* 1990, 99:202-206.
 38. Cabarrocas X, Zayas JM. Efficacy data on oral almotriptan, a novel 5-HT 1B/1D agonist. *Headache* 1998, 38:377.
 39. Cady RK. Therapeutic phases of migraine. Presentation. FL.: *The Practicing Physician's Approach to the Difficult Headache Patient*, Orlando, 1998.
 40. Caekebe JFV, Ferrari MD, Zwetsloot CP, Jansen J, Saxena PR. Antimigraine drug sumatriptan increases blood flow velocity in large cerebral arteries during migraine attacks. *Neurology* 1992;42:1522-1526.
 41. Cairns B.E. Pathophysiology of TMD pain – basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J. Oral Rehabilitation.* 2010;37(6):391-410.
 42. Campbell JK. Manifestation of migraine. *Neurol Clin* 1990, 8:841-855.
 43. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visual triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999;56:548-558.
 44. Calderon, Patrícia dos Santos et al. Effectiveness of cognitive-behavioral therapy and amitriptyline in patients with chronic temporomandibular disorders: a pilot study. *Braz. Dent. J.* [online]. 2011, vol.22, n.5, pp.415-421.

45. Carlsson G., Δρούκας Β. , Τζάκης Μ. Η αιτιολογία των Κρανιογναθικών Διαταραχών, με ιδιαίτερη έμφαση στο ρόλο της σύγκλεισης. Οδοντοστοματολογική Πρόοδος. 2011, 65 (2) :180-203.
46. Carlson CR. Psychological considerations for chronic orofacial pain. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2008 May;20(2):185-195.
47. Carrera P, Stenirri S, Ferrari M, Battistini S. Familial hemiplegic migraine:a ion channel disorder. Brain Res Bull 2001, 56:239-241.
48. Cascos-Romero J, Vázquez-Delgado E, Vázquez-Rodríguez E, Gay-Escoda C. The use of tricyclic antidepressants in the treatment of temporomandibular joint disorders: Systematic review of the literature of the last 20 years. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 Jan 1;14 (1):E3-7.
49. Castien RF, van der Wouden JC, De Hertogh W. Pressure pain thresholds over the cranio-cervical region in headache: a systematic review and meta-analysis. J Headache Pain. 2018;19(1):9. Published 2018 Jan 26.
50. Castillo J, Martinez F, Leira R, Lema M, Noya M. Plasma monoamines in tension-type headache. Headache 1994;34:531-535.
51. Chapman, C.R.,Casey, K.L., Dubner, R., Foley, K.M., Gracely, R.H. and Reading, A.E., Pain measurement an overview. Pain 22, pp Abstract Haywwood,J., Information – a prescription against pain. , RCN, London.
52. Christoph T, Kögel B, Strassburger W, Schug SA. Tramadol has a better potency ratio relative to morphine in neuropathic than in nociceptive pain models. Drugs R D. 2007;8(1):51-57.
53. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1984;310:563-572.
54. Connor HE, Fenuik W, Lloyd K, Humphrey PPA. Migraine, serotonin and sumatriptan. Vasc Med Rev 1992;3:95-108.
55. Conti PC, Costa YM, Gonçalves DA, Svensson P. Headaches and myofascial temporomandibular disorders: overlapping entities, separate managements?. J Oral Rehabil. 2016;43(9):702-715.
56. Contreras EFR, Fernandes G, Ongaro PCJ, Campi LB, Gonçalves DAG. Systemic diseases and other painful conditions in patients with temporomandibular disorders and migraine. Braz Oral Res. 2018;32:e77. Published 2018 Jul 23.
57. Costa YM, Porporatti AL, Stuginski-Barbosa J, Bonjardim LR, Speciali JG, Conti PC. Headache attributed to masticatory myofascial pain: impact on facial pain and pressure pain threshold. J Oral Rehabil. 2016;43(3):161-168.
58. Costa YM, Porporatti AL, Stuginski-Barbosa J, Bonjardim LR, Speciali JG, Rodrigues Conti PC. Headache Attributed to Masticatory Myofascial Pain: Clinical Features and Management Outcomes. J Oral Facial Pain Headache. 2015;29(4):323-330.
59. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Arch Neurol 1979;36:695-699.

60. Craig A. Pettengill & Lori Reisner-Keller (1997). The Use of Tricyclic Antidepressants for the Control of Chronic Orofacial Pain, *CRANIO®*, 15:1, 53-56.
61. Cutler N, Muchet GR, Davis R, Clements B, Witcher L. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine: evaluation of three dosage strengths. *Neurology* 1995,45(Suppl 7): S5-S9.
62. Cutler N, Claghorn J, Sramek JJ et al. Pilot study of MK-462 in migraine. *Cephalalgia* 1996, 16:113-116.
63. Cutrer FM, Limmroth G, Ayata G, Moskowitz MA. Attenuation by valproate of c-fos immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis induced by intracisternal capsaicin. *Br J Pharmacol* 1995,116:3199-3204.
64. Da Silva A Jr, Costa EC, Gomes JB, et al. Chronic headache and comorbidities: a two-phase, population-based, cross-sectional study. *Headache*. 2010;50(8):1306-1312.
65. Dahlof C. Headache recurrence after subcutaneous sumatriptan. *Lancet* 1992, 339:425-426.
66. Davis JM: Antidepressant drugs. In: H. I. Kaplan and B. J. Sadock, eds., *Comprehensive textbook of psychiatry*, (4th ed.), Baltimore, Williams and Wilkins, 1985, pp. 1513-1537.
67. Davis JL, Lewis SB, Gerich JE, Kaplan RA, Schultz TA, Wallin JD: Peripheral diabetic neuropathy treated with amitriptyline and fluphenazine. *J Amer Med Assoc* 1977;238:2291-2292.
68. Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1983,23:206-210.
69. Diamond S, Freitag FG. The use of ibuprofen plus caffeine to treat tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001,5:472-478.
70. Diaz-Mitoma F, Vanast WJ, Tyrell DLJ. Increased frequency of Epstein-Barr virus excretion in patients with new daily persistent headaches. *Lancet* 1987,i:411-415.
71. Di Paolo C, D'Urso A, Papi P, et al. Temporomandibular Disorders and Headache: A Retrospective Analysis of 1198 Patients. *Pain Res Manag*. 2017;2017:3203027.
72. Di Paolo C, Di Nunno A, Vanacore N, Bruti G. ID migraine questionnaire in temporomandibular disorders with craniofacial pain: a study by using a multidisciplinary approach. *Neurol Sci*. 2009;30(4):295-299.
73. Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience* 1991,44:97-112.
74. Diamond S, Baltes BJ: Chronic tension headache treated with amitriptyline-a double blind study. *Headache* 1971;11:110-116.

75. De Boever J.A. Functional Disturbances of the temporomandibular joint. In: Zarb A.G. and Carlsson E.G. (Eds) Temporomandibular joint. Function and Dysfunction. Munksgaard, Copenhagen (1979).
76. De Boever J. & Carlsson G.E.: Etiology and Differential diagnosis. In: Zarb-G.A., Carlsson-G.E, Sessle-BJ & Mohl-ND: Temporomandibular Joint and Masticatory muscle disorders. Munksgaard, Copenhagen, (1994).
77. DeNucci DJ, Dionne RA, Dubner R. Identifying a neurobiologic basis for drug therapy in TMDs. The Journal of the American Dental Association.1996;127(5):581-593.
78. DeNucci DJ, Sobiski C, Dionne RA. Triazolam improves sleep but fails to alter pain in TMD patients. J Orofac Pain. 1998;12(2):116-123.
79. De Luca Canto G, Singh V, Bigal ME, Major PW, Flores-Mir C. Association between tension-type headache and migraine with sleep bruxism: a systematic review. Headache. 2014;54(9):1460-1469.
80. Dionne RA. Pharmacologic treatments for temporomandibular disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997 Jan;83(1):134-142.
81. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. J Headache Pain. 2018;19(1):84. Published 2018 Sep 10.
82. Donias SH, Peioglou-Harmoussi S, Georgiadis G, Manos N. Differential emotional precipitation of migraine and tension-type headache attacks. Cephalalgia 1991,11:47-52.
83. Dourado DC et al., Treatment of chronic pain in dentistry using anticonvulsants. RGO, Rev. Gaúch. Odontol. 2016, vol.64, n.4, pp.447-452.
84. Dowson A. Can oral 311C90, a novel 5-HT 1D agonist, prevent migraine headache when taken during an aura? Eur Neurol 1996, 36(Suppl 2):28-31.
85. Drummond PD. Effectiveness of methysergine in relation to clinical feature of migraine. Headache 1985, 25:145-146.
86. Εθνικό Συνταγολόγιο. Έκδοση Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Αθήνα, 2000: 482-495.
87. Eberhard G, von Knorring L, Nilsson HL, Sundequist U, Bjorling G, Linder H, Svard KO, Tysk L: A double-blind randomized study of clomipramine versus maprotiline in patients with idiopathic pain syndromes. Neuropsychobiology 1988; 19:25-34.
88. Edmeans J. ET and EDRF: implication for migraine. Headache 1991,31:127.
89. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. Cephalalgia 1994,14:320-327.
90. Emshoff R, Bösch R, Pümpel E, Schöning H, Strobl H. Low-level laser therapy for treatment of temporomandibular joint pain: a double-blind and placebo-controlled trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 Apr;105(4):452-6.

91. Evans RW, Lipton RB. Topics in migraine management: a survey of headache specialists highlights some controversies. *Neurol Clin* 2001,19:1-21.
92. Farkkila M, Paolo J, Saijonmaa O, Fyhrquist F. raised plasma endothelin during acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1992,12:383-384.
93. Feinmann C, Harris M, Cawley R: Psychogenic pain: presentation and treatment. *Brit Med J* 1984;228:436-438.
94. Feinmann C: Pain relief by Antidepressants: Possible modes of action. *Pain* 1985;23:1-8.
95. Fernandes G, Franco AL, Gonçalves DA, Speciali JG, Bigal ME, Camparis CM. Temporomandibular disorders, sleep bruxism, and primary headaches are mutually associated. *J Orofac Pain.* 2013;27(1):14-20.
96. Fernández-de-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado ML, Gerwin RD, Pareja JA. Myofascial trigger points and their relationship to headache clinical parameters in chronic tension-type headache. *Headache.* 2006;46(8):1264-1272.
97. Fernández-de-las-Peñas C, Ge HY, Cuadrado ML, Madeleine P, Pareja JA, Arendt-Nielsen L. Bilateral pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle in chronic tension-type headache. *Headache.* 2008;48(7):1067-1075.
98. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Simons DG, Pareja JA. Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache. *Cephalalgia.* 2007;27(5):383-393.
99. Ferrari MD. Sumatriptan in the treatment of migraine. *Neurology* 1993,43(Suppl 3):S43-S47.
100. Ferrari MD. Systematic biochemistry in the pathophysiology of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches.* Raven Press, New York, 1993:165-184.
101. Forssman B, Henriksson K-G, Kihlstrand S. A comparison between BC 105 and methysergine in the prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand* 1972, 48:204-212.
102. Franco AL, Gonçalves DA, Castanharo SM, Speciali JG, Bigal ME, Camparis CM. Migraine is the most prevalent primary headache in individuals with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.*
103. Friedman A, von Storch TJC, Meritt HH. Migraine and tension headaches. A clinical study of two thousand cases. *Neurology* 1964,4;773-788.
104. Friction J: Myogenous Temporomandibular Disorders: Diagnostic and management considerations. *Dental clinics of North America*, 2007.
105. Gallai V, Sarchielli P, Firenze C, Trequattrini A, Paciaroni M, Usai F, Palumbo R. Endothelin 1 in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand* 1994,89:47-55.

106. Gallagher R. Emergency management of headache. *Headache* 1986, 26:74-75.
107. Gallagher R, the Dihydroergotamine Working Group. Acute treatment of migraine with dihydroergotamine nasal spray. *Arch Neurol* 1996, 53:1285-1291.
108. Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Am Fam Physician*. 2015;91(6):378-386.
109. Gauthier J, Bois R, Allaire D, Drolet M. Evaluation of skin temperature biofeedback training at two different sites of migraine. *J Behav Med* 1981, 4:407-419.
110. Gawel MJ, Szalai JF, Stiglick A, Aimola N, Weiner M. Evaluation of analgesics agents in recurring headache compared with other clinical pain models. *Clin Pharmacol Ther* 1990, 47: 504-508.
111. Gessell AH: Electromyographic biofeedback and tricyclic antidepressants in myofacial pain-dysfunction syndrome: psychological predictors of outcome. *J Amer Dent Ass* 1975;91: 1048-1052.
112. Goadsby PJ, Hoskin KL. Serotonin inhibits trigeminal nucleus activity evoked by cardiovascular stimulation through a 5HT receptor:a central action in migraine? *Ann Neurol* 1998,43:711-718.
113. Goadsby PJ, Edvinsson L. Sumatriptan reverses the changes in calcitonin gene-related peptide seen in the headache phase of migraine. *Cephalalgia* 1991,11(Suppl 11):3-4.
114. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H: A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 1986;29: 1371-1377.
115. Goldstein J, Keywood C. A study of the efficacy and safety of low doses of flovatriptan (VML251), a potent cerebroselective 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{1B/1D} agonist in the acute treatment of migraine. *Eur J Neurol* 1998, 5 (Suppl 3):S46-S47 (Abstract MTH2).
116. Goodman LS, Gilman AG, Rall TW, Murad F (eds.): *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (7th ed.), McMillan, New York, 1985, pp. 339-371, 413-422, 491-581.
117. Gomersal JD, Stuart A: Amitriptyline in migraine prophylaxis: changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1973;36:684-690.
118. Gonçalves DA, Bigal ME, Jales LC, Camparis CM, Speciali JG. Headache and symptoms of temporomandibular disorder: an epidemiological study. *Headache*. 2010;50(2):231-241.
119. Gonçalves MC, Florencio LL, Chaves TC, Speciali JG, Bigal ME, Bevilacqua-Grossi D. Do women with migraine have higher prevalence of temporomandibular disorders?. *Braz J Phys Ther*. 2013;17(1):64-68.

120. Gonçalves DA, Bigal ME, Jales LC, Camparis CM, Speciali JG. Headache and symptoms of temporomandibular disorder: an epidemiological study. *Headache*. 2010;50(2):231-241.
121. Gonçalves DA, Camparis CM, Speciali JG, Franco AL, Castanharo SM, Bigal ME. Temporomandibular disorders are differentially associated with headache diagnoses: a controlled study. *Clin J Pain*. 2011;27(7):611-615.
122. Gonçalves DA, Camparis CM, Franco AL, Fernandes G, Speciali JG, Bigal ME. How to investigate and treat: migraine in patients with temporomandibular disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(4):359-364.
123. Graff-Radford SB, Abbott JJ. Temporomandibular Disorders and Headache. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2016;28(3):335-349.
124. Gray RN, McCrory DC, Eberlein K, Westman EC, Hasselbad V. Self-Administered Drug Treatments for Acute Migraine Headache. Technical Review 2.4, 1999.
125. Greene CS and Marbach, JJ. Epidemiological studies of mandibular dysfunction: a critical review. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 48 (1982), pp. 184-190.
126. Greenberg DA. Calcium channel antagonists and the treatment of migraine. *Clin Neuropathol* 1986, 9:311-328.
127. Glaros AG, Urban D, Locke J. Headache and temporomandibular disorders: evidence for diagnostic and behavioural overlap. *Cephalalgia*. 2007;27(6):542-549.
128. Guiletti V, Galli F, Fabrizi P, Giannantoni AS, Napoli L, Bruni O. Headache and psychiatric comorbidity: clinical aspects in an 8-year follow-up study. *Cephalalgia* 1998, 18:455-462.
129. Haas DA. Pharmacologic considerations in the management of temporomandibular disorders. *J Can Dent Assoc*. 1995 Feb;61(2):105-9,112-4.
130. Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Martikainen IK, Mansikka I, Mansikka H, Forselle H, Scheinin H, Hietala J, Pertovaara A. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *European Journal of Pharmacology* 2004;500(1-3):187-192.
131. Hakkarainen H, Allomen H. Ergotamine vs metoclopramide vs their combination in acute migraine headache. *Headache* 1982,22:168-171.
132. Hakkarainen H, Quiding H, Stockman O. Mild analgesic as an alternative to ergotamine in migraine: a comparative trial with acetylsalicylic acid, ergotamine tartate and dextropropoxyphene compound. *J Clin Pharmacol* 1989, 20:590-595.
133. Hakkarainen H, Gustafsson B, Stockman O. A comparative trial of ergotamine tartate, acetyl salicylic acid and a dextropropoxyphene compound in acute migraine attacks. *Headache* 1978,18:35-39.

134. Hameroff SR, Weiss JL, Lerman JC, Cork RC, Watts KS, Crago BR, Neuman CP, Womble JR, Davis TP: Doxepin's effects on chronic pain and depression: a controlled study. *J Clin Psychiat* 1984;45:47-52.
135. Hameroff SR, Cork RC, Scherer K, Crago BR, Newman C, Wombley JK, and Davis TP: Doxepin effects on chronic pain, depression and plasma opioids. *J Clin Psychiat* 1982;43:22-6.
136. Hara K, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, et al. Headache attributed to temporomandibular disorders and masticatory myofascial pain. *J Oral Sci*. 2016;58(2):195-204.
137. Harris M, Feinmann C, Wise M, Treasure F. Temporomandibular joint and orofacial pain: clinical and medicolegal management problems. *Br Dent J*. 1993 Feb 20;174(4):129-136.
138. Harkins S, Linford J, Cohen J, Kramer T, Cueva L. Administration of clonazepam in the treatment of TMD and associated myofascial pain: a double-blind pilot study. *J Craniomandib Disord*. 1991;5(3):179-86.
139. Hatangdi VS, Boas RA, Richard EG: Post-herpetic neuralgia: management with antiepileptic and tricyclic drugs. In: J. J. Bonica, ed., *Advances in pain research and therapy*, vol. 1, New York, Raven Press, 1976, pp. 583-7.
140. Hering R, Gilad I, Kuritzky A. Effect of sodium valproate on the secretion of prolactin, cortisol and growth hormone in migraine patients. *Cephalalgia* 1992, 12:257-258.
141. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992,12:81-84.
142. Hering R, Steiner TJ. Sodium valproate for the acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1994,14:305-308.
143. Hersh EV: Tricyclic antidepressant drugs; pharmacologic implications in the treatment of chronic orofacial pain. *Compend Contin Educ Dent* 1987;8:688-94.
144. Hillis WS, Macintyre PD. Sumatriptan: Drug reactions. *Lancet* 1993,341:1564-1565.
145. Insel PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents: drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Goodman-Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. Pergamon Press, New York, 1991:638-681.
146. Ivkovic N, Mladenovic I, Petkovic S, Stojic D. TMD chronic pain and masseter silent period in psychiatric patients on antidepressive therapy. *J. Oral Rehabilitation*. 2008;35(6):424-432.

147. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia*. 1999;19(6):602-621.
148. Jensen R, Fuglsang-Frederiksen A, Olesen J. Quantitative surface EMG of pericranial muscles in headache. A population study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;93(5):335-344.
149. Jensen R. Mechanisms of spontaneous tension-type headaches: an analysis of tenderness, pain thresholds and EMG. *Pain*. 1996;64(2):251-256.
150. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Cephalic muscle tenderness and pressure pain threshold in headache. *Pain* 1993,52:193-199.
151. Jensen R, Paiva T. Episodic tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*. Raven Press, New York. 1993:497-502.
152. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T. Atenolol in migraine prophylaxis: a double-blind cross-over multicenter study. *Headache* 1987, 7:231-238.
153. Johnson ES, Ratcliffe DM, Wilkinson M. Naproxen sodium in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1985,5:5-10.
154. Jones S, Sklar D, Dougherty J, White W. Randomized double-blind trial of intravenous prochlorperazine for the treatment of acute headache. *JAMA* 1989, 261:1174-1176.
155. Καρλοβασίτου Α, Στεργίου Β. Επιδράσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιεπιληπτικών φαρμάκων από την ψυχική σφαίρα. *Εγκέφαλος*, 2009, 46(1):35-39.
156. Karibe H, Goddard G, Okubo M. Comparison of masticatory muscle myofascial pain in patients with and without a chief complaint of headache. *Cranio*. 2014;32(1):57-62.
157. Kaube H, Katsarawa Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener HC. Acute migraine headache. Possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* 2002,58:12344-1238.
158. Kelly AM, Ardagh M, Curry C, D' Antonio J, Zebic S. Intravenous chlorpromazine versus intramuscular sumatriptan for acute migraine. *J Accid Emerg Med* 1997, 14:209-211.
159. Kimos P, Biggs C, Mah J, Heo G, Rashig S, Thie NM, et al. Analgesic action of gabapentin on chronic pain in the masticatory muscles: a randomized controlled trial. *Pain*. 2007;127(1-2):151-160.
160. Klassen A, Elkind A, Asgharnejad M, Webster C, Laurenza A, for the Naratriptan S2WA3001 Study Group. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Headache* 1997,37:640-645.

161. Klostren R, Nestvold K, Vilming St. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1992,12:169-171.
162. Kreisberg MK. Tricyclic antidepressants: analgesic effect and indications in orofacial pain. *J Craniomandib Disord*. 1988 Fall;2(4):171-7.
163. Kullman DM. The neuronal channelopathies. *Brain* 2002, 125:1177-1195.
164. Lance LW. Treatment of migraine. *Lancet* 1992, 339:1207-1209.
165. Lance JN, Curran DA, Anthony M: Investigations into the mechanism and treatment of chronic headache. *Med J Aust* 1965;2:909-914.
166. Langermark M, Olesen J. Drug abuse in migraine patients. *Pain* 1984, 19:81-86.
167. Langermark M, Olesen J. Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache. An exploratory double-blind trial. *Headache* 1994,34:20-24.
168. Langermark M, Jensen K, Jensen TS, Olesen J. Pressure pain thresholds and thermal nociceptive thresholds in chronic tension-type headache. *Pain* 1989,38:203-210.
169. Langohr HD, Stohr M, Petrucci F: An open and double-blind cross-over study on the efficacy of clomipramine in patients with painful mono- and polyneuropathies. *Eur Neurol* 1982;21:309-317.
170. Laveneziana D, Speranza R, Raulli P, Paredi G. Comparative efficacy of ibuprofen arginine and betacyclodextrin piroxicam as treatment for tension-type headache. *Clin Drug Invest* 1996,11(Suppl 1):22-26.
171. Lee WS, Limroth V, Ayata C, Cutere FM, Waeber C, Yu X, Moskowitz MA. Peripheral GABA a receptor mediated effects of sodium valproate on dural plasma protein extravasation to substance P and trigeminal stimulation. In: Rose FG (ed) *Towards migraine 2000*, Elsevier, 1996:289-319.
172. Lee WS, Limroth V, Ayata C, Cutere FM, Waeber C, Yu X, Moskowitz MA. Peripheral GABA a receptor mediated effects of sodium valproate on dural plasma protein extravasation to substance P and trigeminal stimulation. *Br J Pharmacol* 1995,116:1661-1667.
173. Lindergaard KF, Ovreliid L, Sjaastad O. Naproxen in the prevention of migraine attacks. A double-blind placebo-controlled cross-over study. *Headache* 1980,20:96-98.
174. Linet MS, Stewart WF, Celentano DD, Ziegler DK, Sprecher M. An epidemiologic study of headache among adolescents and young adults. *JAMA* 1989,261:2211-2216.
175. Lipchik GL, Holroyd KA, France CR, et al. Central and peripheral mechanisms in chronic tension-type headache. *Pain*. 1996;64(3):467-475.

176. Lipton RB, Tfelt-Hansen P. Neuroleptics in migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*, Raven Press, New York, 1993:349-352.
177. List T, Axelsson S, Leijon G. Pharmacologic interventions in the treatment of temporomandibular disorders, atypical facial pain, and burning mouth syndrome. A qualitative systematic review. *J Orofac Pain*. 2003; 17(4):301-310.
178. Lupoli TA, Lockey RF. Temporomandibular dysfunction: an often overlooked cause of chronic headaches. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(4):314-318.
179. Mackenzie R, Kirstorner A. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. Asymptomatic as well as symptomatic deficits occur with vigabatrin. *Br Med J* 1998, 316:233.
180. Macintyre PD, Bhargava B, Hogg KJ, Gemmil JD, Hillis WS. Effect of subcutaneous sumatriptan, a selective 5HT₁ agonist, on systemic, pulmonary and coronary circulation. *Circulation* 1993, 87:401-405.
181. Magnusson T. : Mandibular dysfunction and recurrent headache. Thesis. University of Gohenburg 1981.
182. Marcus DA. Identification of patients with headache at risk of psychological distress. *Headache* 2000, 40:373-376.
183. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache. *Cephalalgia* 1988,8:83-91.
184. Martin WJ, Perez RS, Tuinzing DB, et al. Efficacy of antidepressants on orofacial pain: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 41(12):1532-1539.
185. Martorell-Calatayud L, García-Mira B, Peñarrocha-Diago M. Orofacial pain management: an update. *Med Oral*. 2004 Aug-Oct;9(4):293-9.
186. Martucci N, Manna V, Matessi P. Ergot derivatives in the prophylaxis of migraine: a multicentric study with timed-release dihydroergotamine formulation. *Cephalalgia* 1983, 3(Suppl 1): 151-155.
187. Martynowicz H, Smardz J, Michalek-Zrabkowska M, et al. Evaluation of Relationship Between Sleep Bruxism and Headache Impact Test-6 (HIT-6) Scores: A Polysomnographic Study. *Front Neurol*. 2019;10:487. Published 2019 May 14.
188. Mathew NT. Acute pharmacotherapy (tension-type headache). In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993:531-536.
189. Mathew NT, Sabiha A. Valproate in the treatment of persistent chronic headache. An open label study. *Headache* 1991,31:71-74.

190. Mathew NT, Asgharnejad M, Peycamiam M, Laurenza A. For the Naratriptan S2WA3003 Study Group. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997, 49:1485-1490.
191. Mathew NT, Tietjen GE, Lucker C. Serotonin syndrome complicating migraine pharmacotherapy. *Cephalalgia* 1996, 16:323-327.
192. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, Dubner R: Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37:589-596.
193. McGrath JP, Holrojd KA, Sorbi MJ. Psychological and behavioral treatments of migraine. In :Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*, Lippincott, Williams & Wilkins, New York, 2000:371-378.
194. McQuay HJ, Carroll D, Glynn CJ. Low dose amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Anaesthesia*. 1992 Aug;47(8):646-52.
195. McQuay HJ, Carroll D, Glynn CJ. Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in chronic pain. *Anaesthesia*. 1993 Apr;48(4):281-5.
196. Merikangas K. Migraine and depression. *Megrim* 1993,9:9-13.
197. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results on the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1990,47:849-853.
198. Merikangas KR, Merikangas JR, Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familiar transmission. *J Psychiat Res* 1993, 27:197-210.
199. Merskey H, Hester DA: The treatment of chronic pain with psychotropic drugs. *Postgrad Med J* 1972;48:594-598.
200. Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of classic migraine (migraine with aura). *Headache* 1989,29:633-638, 639-642.
201. Miranda HF, Noriega V, Zepeda RJ et al. Synergism Between Fentanyl and Tramadol in Tonic Inflammatory Pain: the Orofacial Formalin Test. *Inflammation* 2012;35:1132–1137.
202. Μητσικώστας ΔΔ, Θωμάς Α. Πρωτοπαθής κεφαλαλγία: II. Φαρμακολογία και θεραπευτική προσπέλαση. *Εγκέφαλος* 1992,29:101-118.
203. Mitsikosta DD, Papadopoulou-Daifoti Z, Sfikakis A, Varonos D. The effect of sumatriptan on brain monoamines in rats. *Headache* 1996, 36:29-31.
204. Mitsikostas DD, Polychronidis I. Valproate versus flunarizine in migraine prophylaxis. A double-open clinical trial. *Funct Neurol* 1997,12:267-276.

205. Mitsikostas DD, Tsaklakidou D, Athanasiadis N, Thomas A. The prevalence of headaches in Greece: correlations to latitude and climatological factors. *Headache* 1996, 36:168-173.
206. Mitsikostas DD, Thomas A. Comorbidity of headache and depressive disorders. *Cephalalgia* 1999, 19:211-217.
207. Mitsikostas DD, Thomas A, Gatzonis S, Ilias A, Papageorgiou C. An epidemiological study of headache among the monks of Athos (Greece). *Headache* 1994,34:539-541.
208. Mitsikostas DD, Tsanaklidou D, Athanasiadis A, Thomas A. The prevalence of headache in Greece: correlations of latitude and climatological factors. *Headache* 1996a,36:168-173.
209. Mitsikostas DD, Sanchez del Rio M. Receptor systems mediating c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis in animal models of migraine. *Brain Res Rev* 2001,35:20-35.
210. Moore DP: Treatment of chronic pain with tricyclic antidepressants. *South Med J* 1980;73:1585-1586.
211. Moraska AF, Schmiede SJ, Mann JD, Butryn N, Krutsch JP. Responsiveness of Myofascial Trigger Points to Single and Multiple Trigger Point Release Massages: A Randomized, Placebo Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017;96(9):639-645.
212. Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol clin* 1990,8:801-815.
213. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993,43(Suppl 3):S16-S20.
214. Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993,5:159-177.
215. Moskowitz MA, Reinhard JF Jr, Romero J. Neurotransmitters and the fifth cranial nerve: is there any relation to the headache phase of migraine? *Lancet* 1979,ii:883-885.
216. Mujakperuo HR, Watson M, Morrison R, et al. Pharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD004715.
217. Murray WJ. Evaluation of aspirin in treatment of headache. *Clin Pharmacol Ther* 1964,5:21-25.
218. Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991,31:314-322.
219. Nattero G, Biale L, Savi L. Lisuride and pizotifen in the treatment of migraine without aura. *Cephalalgia* 1991,11:218-219.

220. Neuman M, Demarez JP, Harmey JL, Bastard B, Cauquil J. Prevention of migraine attacks through the use of dihydroergotamine. *Int J Clin Pharmacol res* 1986,6:11-13.
221. Oates JA, Fitzgerald GA, Branch RA, Jakson EK, Knapp HR, Roberts LJ. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane formation. *N Engl J Med* 1988,319:689-698, 757-767.
222. Okeson, JP. Management of Temporomandibular disorders and occlusion. 6th ed. St. Louis :Mosby, 2008.
223. Okeson JP. The Classification of Orofacial Pains. *Oral & Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, Vol 20, Issue 2, May 2008 (2), Pages 133-144.
224. Olesen J. A review of current drugs of migraine. *J Neurol* 1991, 238(Suppl 1):S27-S32.
225. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity. A possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993,4:1027-1030.
226. Olesen J, Thomsen LL, Lassen LH. The possible involvement of nitric oxide in migraine. In : Rose FC (ed) *Towards migraine 2000*. Elsevier, 1996:111-138.
227. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain*. 1992 May;49(2):205-19.
228. Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group. Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991,31:306-313.
229. Ostefeld AM, Reis DJ, Wolff HG. Studies on headaches:bulbar conjunctival ischaemia and muscle-contraction headache. *Arch Neurol Psychiatry* 1957,77:113-119.
230. Ouanounou A, Goldberg M, Haas A. G. Pharmacotherapy in Temporomandibular Disorders: A Review. *J Can Dent Assoc* 2017;83:h7.
231. Παπαγεωργίου Κ. Κεφαλαλγίες. Στο : Παπαγεωργίου Κ και συν (Συντ.) *Νευρολογία*. 2^{ος} τόμος. Ειδικό Μέρος. Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα. 1994: 485-496 Παπατριανταφύλλου Γ, Λέκκου Γ, Πρινέας Π, Χανιά Ε, Παναγόπουλος Γ, Ρομποτής Α, Πεχλιβανίδης Α, Καραγεωργίου Κ. Προληπτική θεραπεία με τολφенаμικό οξύ σε 30 ασθενείς με ημικρανία. *Κεφαλαλγία* 1994,1: 97-98.
232. Palmer JE, Chronicle EP, Rolan P, Mulleners WM. Cortical hyperexcitability is cortical under-inhibition: evidence from a novel functional test of migraine patients. *Cephalalgia* 2000, 20:525-532.
233. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1987, 32: 1-12.

234. Peatfield RC, Petty RG, Rose PC. Double blind comparison of mefenamic acid and acetaminophen (paracetamol) in migraine. *Cephalalgia* 1983, 3:129-134.
235. Pedersen E, Moller CE. Methysergine in migraine prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther* 1966, 7:520-526.
236. Peroutka SJ. Dopamine and migraine. *Neurology* 1997,49:650-656.
237. Peters BH, Fraim CJ, Masel BE. Comparison of 650mg aspirin and 1000mg acetaminophen with each other, and with placebo in moderately severe headache. *Am J Med* 1983,74:36-42.
238. Pettengill CA, Reisner-Keller L. The use of tricyclic antidepressants for the control of chronic orofacial pain. *Cranio*. 1997 Jan;15(1):53-56.
239. Pilowsky I, Barrow GC: A controlled study of psychotherapy and amitriptyline used individually and in combination in the treatment of chronic intractable, 'psychogenic' pain. *Pain* 1990;40:3-19.
240. Pilowsky I, Hallett EC, Bassett DL, Thomas PG, Penhall RK: A controlled study of amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Pain* 1982;14:169-179.
241. Pinto Fiamengui LM, Freitas de Carvalho JJ, Cunha CO, Bonjardim LR, Fiamengui Filho JF, Conti PC. The influence of myofascial temporomandibular disorder pain on the pressure pain threshold of women during a migraine attack. *J Orofac Pain*. 2013;27(4):343-349.
242. Plesh O, Curtis D, Levine J, McCall WD Jr. Amitriptyline treatment of chronic pain in patients with temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil*. 2000 Oct;27(10):834-41.
243. Pradalier A, Vincent D. Migraine et anti-inflammatoires non-steroidiens. *Pathol Biol (Paris)* 1992,40:397-405.
244. Rajan, Royce MD; Sun, YE-MING MD, PhD Reevaluating Antidepressant Selection in Patients With Bruxism and Temporomandibular Joint Disorder, *Journal of Psychiatric Practice*: May 2017 - Volume 23 - Issue 3 - p 173-179.
245. Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds) Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. Pergamon Press, New York, 1991:345-382.
246. Rapoport AM. The dose range characteristics of flovatriptan (VML251), a potent cerebroselective 5-hydroxytryptamine (5-HT 1B/1D) agonist in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1998, 18:384 (Abstract 4.1).
247. Raskin NH. *Headache*. 2nd ed. Churchill Livingstone, New York, 1988.
248. Raskin NH. Modern pharmacotherapy of migraine. *Neurol Clin* 1990, 8:857-865.

249. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olsen J. Epidemiology of headache in a general population-a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991,44:1147-1157.
250. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. A population-based analysis of the criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1991,11:129-134.
251. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and non-symptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992,42:1225-1231.
252. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992,12:221-228.
253. Ryan RE. Double-blind crossover comparison of BC-105 methysergine and placebo in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1968, 8:118-126.
254. Ryan RE. Mortin, a new agent for symptomatic treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1977,16:280-283.
255. Ryan R, Keywood C. A preliminary study of flovatriptan (VML251), a potent cerebrosselective 5-hydroxytryptamine (5-HT 1B/1D) agonist for the acute treatment of migraine. *Neurology* 1998, 5(Suppl 3):S46.
256. Reuter U, Sanchez del Rio M, Moskowitz MA. Experimental models of migraine. *Funct Neurol* 2000,15(Suppl 3):9-18.
257. Rizzatti-Barbosa CM, Nogueira MT, De Andrade ED, Ambrosano GM, De Barbosa JR. Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders. *Cranio*. 2003 Jul;21(3):221-225.
258. Romero-Reyes M, Uyanik JM. Orofacial pain management: current perspectives. *J Pain Res*. 2014;7:99-115. Published 2014 Feb 21.
259. Romero-Morales C, Jaén-Crespo G, Rodríguez-Sanz D, Sanz-Corbalán I, López-López D, Calvo-Lobo C. Comparison of Pressure Pain Thresholds in Upper Trapezius and Temporalis Muscles Trigger Points Between Tension Type Headache and Healthy Participants: A Case-Control Study. *J Manipulative Physiol Ther*. 2017;40(8):609-614.
260. Rosenblatt RM, Reich J, Dehring D: Tricyclic antidepressants in treatment of depression and chronic pain: analysis of the supporting evidence. *Anesth Analg* 1984;63:1025-1032.
261. Σπαντιδέας Α. Επίπτωση ημικρανίας και λοιπών μορφών κεφαλαλγίας στον Ελληνικό πληθυσμό. *Κεφαλαλγία* 1994,2:10-11.
262. Sandrini G, Costa A. Excitatory aminoacids and nitric oxide in the pathogenesis of migraine. *News in Headache* 1994,4:6.
263. Satterthwaite JR, Tollison CD, Kriegel ML. The use of tricyclic antidepressants for the treatment of intractable pain. *Compr Ther*. 1990 Apr;16(4):10-15.

264. Saxena PR, Tfelt-Hansen P. Migraine: Sumatriptan. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993:323-327.
265. Schachtel BP, Thoden WR. Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache* 1988,18:471-474.
266. Schoenen J. Treatment of tension headache. *Rev Neurol (Paris)* 2000,156(Suppl 1):S87-S92.
267. Schoenen J, Bulcke J, Caekebeke J, Dahaene I, De Keyser J, Hildebrand G, Joffroy A, Laloux P, Louis P, Monseu G, Pierre P, Vanderlinden C, Sautis D, Vandenberghe A. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device: comparison with customary treatment in an open, longitudinal study. *Cephalalgia* 1994,14:55-63.
268. Schoenen J, Gerard P, DePasqua V, Juprelle M. EMG activity in pericranial muscles during postural variation and mental activity in healthy volunteers and patients with chronic tension-type headache. *Headache* 1991a,31:321-324.
269. Schoenen J, Jacqy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998,50:466-470.
270. Senye M, Mir CF, Morton S, et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory medications for treatment of temporomandibular joint degenerative pain: a systematic review. *J Orofac Pain*. 2012;26(1):26-32.
271. Sharav Y, Singer E, Schmidt E, Dionne RA, Dubner R. The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. *Pain*. 1987 Nov;31(2):199-209.
272. Sheftell FD, Atlas SJ. Migraine and psychiatric comorbidity: from theory and hypotheses to clinical application. *Headache* 2002, 42:934-944.
273. Shukla R, Shanker K, Nag D, Verma M, Bhargava KP. Serotonin in tension headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987,50:239-243.
274. Silberstein SD. Office management of benign headache. The science and the art. *Postgrad Med* 1993, 93:223-240.
275. Silberstein SD for the US Headache Consortium. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology* 2000,55:754-763.
276. Silberstein SD, Saper JR, Freitag FG. Migraine: Diagnosis and treatment. In : Silberstein SD, Lipton RB, Dalession DJ (eds) *Wolff's headache and other head pain*. OrthoMcNeil, Oxford, 2001:121-237.
277. Singer E, Dionne R. A controlled evaluation of ibuprofen and diazepam for chronic orofacial muscle pain. *J Orofac Pain*. 1997;11(2):139-146.
278. Somerville BW. Treatment of migraine attacks with an analgesic combination (Mersyndol). *Med J Aust* 1976,1:865-866.

279. Sorbi M, Tellegen B, Du Long A. Long-term effects of training in relaxation and stress-coping in patients with migraine: a three-year follow-up. *Headache* 1989,29:111-121.
280. Southwell N, Williams JD, Mackenzie I. Methysergine in the prophylaxis of migraine. *Lancet* 1964,i:523-524.
281. Speciali JG, Dach F. Temporomandibular dysfunction and headache disorder. *Headache*. 2015;55(1):72-83.
282. Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, MacGregor EA, Wilkinson M. 5-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1998, 18:283-286.
283. Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia* 2003,23:59-66.
284. Stewart DJ, Gelston A, Hakim A. Effect of prophylactic administration nimodipine in patients with migraine. *Headache* 1988,28:260-262.
285. Sudilovsky A, Stern MA, Meyer JH. Nadolol: the benefits of an adequate trial duration in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1986,26:325.
286. Swift JQ, Roszkowski MT. The use of opioid drugs in management of chronic orofacial pain. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*,1998;56(9):1081-1085.
287. Tansey MJB, Pilgrim AJ, Martin PM. Long-term experience with sumatriptan in the treatment of migraine. *Eur Neurol* 1993,33:310-315.
288. Taub MA, Collins WF: Observations on the treatment of denervation dysesthesia with psychotropic drugs: postherpetic neuralgia, anesthesia dolorosa, peripheral neuropathy. In: J. J. Bonica, ed., *Advances in neurology*, vol. 4, New York, Raven Press, 1974, pp. 309-415.
289. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DF, Brown JP, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res.* 1998;29(3):233-49.
290. Teall J, Tuchman M, Cutler N et al for the Rizatriptan 022 Study Group, Rizatriptan (Maxalt) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. *Headache* 1998,38:281-287.
291. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, Allen CL, Arthur DC. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1990,32:177-184.
292. Tepper SJ, Cochran A, Hobbs S, Woessner M. Sumatriptan suppositories for the acute treatment of migraine. S2B351 Study Group. *Int J Clin Pract* 1998,52:31-35.

293. Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, Groenen SMA, Picavet HSJ, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population. The GEM study. *Neurology* 2000,55:624-629.
294. Tfelt-Hansen P. Miscellaneous drugs in the treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*. Lippincott, Williams & Wilkins, New York, 2000:445-452.
295. Tfelt-Hansen P, Mathew N. Migraine. General approach to treatment. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*. Lippincott, Williams & Wilkins, New York, 2000:367-371.
296. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mudler LJ, Scheldewaert RG, Schoemen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995, 346:923-926.
297. Tfelt-Hansen P, Johnson ES. Antiemetic and prokinetic drugs in migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*. Raven Press, New York, 1993:343-347.
298. Tfelt-Hansen P, Olesen J, Aebelholt-Krabbe A, Melgaard B, Vellis B. A double-blind study of metoclopramide in the treatment of migraine attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980, 43:369-371.
299. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double-blind study. *Cephalalgia* 1984, 4:107-111.
300. Tfelt-Hansen P, Saxena PR. Antiserotonin drugs in the treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*. 2000:467-476.
301. Tfelt-Hansen P, Shanks RG, β -adrenoreceptor blocking drugs in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*. Lippincott, Williams & Wilkins. 2000: 457-466.
302. Tfelt-Hansen P, Welch KMA. Prioritizing prophylactic treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000:499-500.
303. Tfelt-Hansen P, McEwpn J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of acute migraine attack. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 391-398.
304. The American Academy of Orofacial Pain. De Leeuw R, (ed.). Orofacial pain. Guidelines for assesement, diagnosis and management. 4thed. Quintessence :Chicago, 2008.
305. Theesen KA, Marsh WR: Relief of diabetic neuropathy with fluoxetine. *DCIP* 1989;23:572-4.
306. Thomsen LL, Olesen J. Nitric oxide theory of migraine. *Clin Neurosci* 1998,5:28-33.

307. Thomsen LL, Kruuse C, Iversen HK, Olesen J. A nitric oxide donor (nitroglycerine) triggers genuine migraine attacks. *Eur J Neurol* 1994,1:73-80.
308. Tiller JWG. Reducing the use of benzodiazepines in general practice. *Br Med J* 1994, 309:3-4.
309. Toda N, Tfelt-Hansen P. Calcium antagonists in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) *The Headaches*. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000:477-482.
310. Tokola RA. The effect of metoclopramide and prochlorperazine on the absorption of effervescent paracetamol in migraine. *Cephalalgia* 1988, 8:139-147.
311. Tokola RA, Kangasniemi P, Neuvonen PJ, Tokola O. Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1984,4:253-263.
312. Tollison CD, Kriegel ML. Selected tricyclic antidepressants in the management of chronic benign pain. *South Med J.* 1988 May;81(5):562-4.
313. Troeltzsch M, Troeltzsch M, Cronin RJ, Brodine AH, Frankenberger R, Messlinger K. Prevalence and association of headaches, temporomandibular joint disorders, and occlusal interferences. *J Prosthet Dent.* 2011;105(6):410-417.
314. Tversky J, Reade PC, Gerschman JA, Holwill BJ, Wright J. Role of depressive illness in the outcome of treatment of temporomandibular joint pain-dysfunction syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991 Jun;71(6):696-9.
315. Ulrich V, Russell MB, Jensen R, Olesen J. A comparison of tension-type headache in migraineurs and in non-migraineurs: a population-based study. *Pain* 1996,67:501-506.
316. Van De Merwe TJ, Silverstone T, Ankier SI, Warrington SJ, Turner P: A double-blind non-crossover placebo-controlled study between group comparison of trazodone and amitriptyline in cardiovascular function in major depressive disorder. *Psychopathology* 1984;17:64-76.
317. Van der Meer HA, Speksnijder CM, Engelbert RHH, Lobbezoo F, Nijhuis-van der Sanden MWG, Visscher CM. The Association Between Headaches and Temporomandibular Disorders is Confounded by Bruxism and Somatic Symptoms. *Clin J Pain.* 2017;33(9):835-843.
318. Van der Meer HA, Visscher CM, Vredevelde T, Nijhuis van der Sanden MW, Hh Engelbert R, Speksnijder CM. The diagnostic accuracy of headache measurement instruments: A systematic review and meta-analysis focusing on headaches associated with musculoskeletal symptoms. *Cephalalgia.* 2019;39(10):1313-1332.

319. Vgontzas A, Pavlović JM. Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. *Headache*. 2018;58(7):1030-1039.
320. Visser WH, Terwindt GM, Reines SA, Jiang K, Lines CR, Ferrari MD for the Dutch/US Rizatriptan Study Group. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. *Arch Neurol* 1996,53:1132-1137.
321. Vlasses PH, Rotmensch HH, Ferguson RK, Sheaffer SL. "Scalded mouth" caused by angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Br Med J (Clin Res Ed)*1982;284:1672–1673.
322. Watson CPN, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith I, Warsh H: Amitriptyline versus placebo in post-herpetic neuralgia. *Neurology (NY)* 1982;32:671-673.
323. Welch KMA. Drug therapy of migraine. *N Engl J Med* 1993, 11:1476-1483.
324. Welch KMA, Darnley D, Simkins RT. The role of estrogen in migraine: a review and hypothesis. *Cephalalgia* 1984, 4:227-236.
325. Welch KMA, Ellis DJ, Keeman PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology* 1985, 35:1304-1310.
326. Welch KMA, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci* 1995,134:9-14.
327. Welch KMA, Barkley GL, Tepley N, Ramadan NM. Central neurogenic mechanisms of migraine. *Neurology* 1993,43(Suppl 3): S21-S25.
328. Welch KMA, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001,41:629-637.
329. Wheeler SD. Dihydroergotamine local reactions reduced by normal saline. *Neurology* 1993, 43:1852.
330. Wilhelmus J.J.M. Martin, Tymour Forouzanfar. The efficacy of anticonvulsants on orofacial pain: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2011;111(5):627-633.
331. Wilkinson M, Angoli A, Gerber WD, Grotemeyer KH, Langor HD, Runge I. Multicentre migraine study. Cuyalit (lisuride 0,025mg) vs lisuride 0,05mg tbs. *Cephalalgia* 1989, 9(Suppl 10): 252-254.
332. Ziegler DK. Headache: Public health problem. *Neurol Clin* 1990, 8:781-791.
333. Ziegler DK, Ellis DJ. Naproxen in prophylaxis of migraine. *Arch Neurol* 1985, 42:582-584.

334. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis: A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987, 44:486-489.
335. Zitman FG, Linssen AC, Edelbroek PM, Stijnen T. Low dose amitriptyline in chronic pain: the gain is modest. *Pain*. 1990 Jul;42(1):35-42.
336. Zuniga JR. The use of nonopioid drugs in management of chronic orofacial pain. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1998;56(9):1075-1080.