



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
Α΄ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΕΝΤΡΟ ΠΟΝΟΥ & ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Αλγολογία

Αντιμετώπιση του Πόνου

Διάγνωση και Θεραπεία

Φαρμακευτικές, Παρεμβατικές και άλλες Τεχνικές

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ, ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ
ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«Εφαρμογή της Ιατρικής Ακριβείας (Precision Medicine) στη
διαχείριση και θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με ημικρανία»**

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια: Θεοδώρα Ρ. Μπάρκουλα
Επιβλέπων Καθηγητής: Δ.Δ Μητσικώστας, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Αθήνα, 2021

Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Ιατρικής

Μπάρκουλα Θεοδώρα

© 2021 – Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος.



**ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ, ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ
ΤΕΧΝΙΚΕΣ**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«Εφαρμογή της Ιατρικής Ακριβείας (Precision Medicine)
στη διαχείριση και θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με
ημικρανία»**

**Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια: Θεοδώρα Ρ. Μπάρκουλα
Επιβλέπων Καθηγητής: Δ.Δ Μητσικώστας, Καθηγητής
ΕΚΠΑ**

Αθήνα, 2021

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	9
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	11
ABSTRACT	12
ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ- ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	13
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	15
A.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	15
A.2. ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ.....	15
A.2.1.ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	16
A.2.2.ΟΡΙΣΜΟΙ.....	18
A.2.2.1. ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΧΩΡΙΣ ΑΥΡΑ.....	18
A.2.2.2. ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΜΕ ΑΥΡΑ.....	19
A.2.2.3. ΧΡΟΝΙΑ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ.....	20
A.2.2.4. ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΙΜΟΝΗ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ.....	21
A.2.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	22
A.2.4. ΕΚΛΥΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	23
A.2.5. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	24
A.3. ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ.....	34
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
B.1. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	37
B.2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	38
B.3 ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ (GENOMICS) ΚΑΙ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ.....	38
B.4. ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ (PROTEOMICS) ΚΑΙ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ.....	42
B.5. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ.....	44
B.6 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ.....	49
B.6.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ.....	49
B.6.2 ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ.....	52
B.7. ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ.....	61
B.8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	63
Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	64



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικών και Καποδιστριακών
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
Α΄ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΕΝΤΡΟ ΠΟΝΟΥ & ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Αλγολογία
Αντιμετώπιση του Πόνου
Διάγνωση και Θεραπεία
Φαρμακευτικές, Παρεμβατικές και άλλες Τεχνικές

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ, ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δ.Δ Μητσικώστας (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ

Α΄ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Ι. Σιαφάκα (ΜΕΛΟΣ)

ΟΜΟΤΙΜΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ

Α΄ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ- ΚΕΝΤΡΟ ΠΟΝΟΥ & ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ,
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Β. Τσιρτσιρίδου (ΜΕΛΟΣ)

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΕΣΥ

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Διευθύντρια Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών:

Θεοδωράκη Κασσιανή, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Α΄ Αναισθησιολογική Κλινική
Κέντρο Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής, Αρεταίειο Νοσοκομείο.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλαν, έμμεσα ή άμεσα, στην ολοκλήρωσή της και την επιτυχή περάτωση αυτού του μεταπτυχιακού κύκλου σπουδών, παρά τις όποιες αντιξοότητες.

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Δ. Δ. Μητσικώστα, τον καθ' ύλην αρμόδιο στη διαχείριση της ημικρανίας και την κεφαλαλγίας εν γένει, για την τιμή που μου έκανε και για τον χρόνο που χρειάστηκε να διαθέσει, ώστε να αναλάβει την επίβλεψη της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά την Καθηγήτρια κα. Σιαφάκα και την Διευθύντρια ΕΣΥ κα. Τσιρτσιρίδου για την επιμονή και το ζήλο που επέδειξαν, προκειμένου να ολοκληρωθεί αυτός ο μεταπτυχιακός κύκλος σπουδών και για την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους υπεύθυνους του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, και ιδιαίτερα την κα Ι. Σιαφάκα και την κα Κ. Θεοδωράκη, για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Επιπλέον, θα ήθελα να εκφράσω τις ολόθερμες ευχαριστίες μου στη Διευθύντρια ΕΣΥ κα. Μαλτέζου, που υπήρξε καθοδηγήτης και μέντορας μου καθ' όλη τη διάρκεια της μέχρι τώρα θητείας μου ως Νευρολόγος, για την έμπρακτη υποστήριξη της προκειμένου να ολοκληρώσω το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών.

Τέλος, θεωρώ απαραίτητο να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αμέριστη συμπαράσταση και κατανόηση που επέδειξαν και για την υποστήριξη που μου παρέχουν καθημερινά.

Στα παιδιά μου, Ναυσικά και Αντώνη.

Περίληψη

Η ημικρανία αποτελεί συχνή διαταραχή που επηρεάζει αρνητικά σημαντικό ποσοστό ασθενών, με αντίστοιχο κοινωνικό και οικονομικό κόστος. Πρόκειται για μία νευροαγγειακή νόσο, της οποίας οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί διερευνώνται μέχρι σήμερα. Και ενώ η φλοιώδης μετακινούμενη καταστολή (CSD) και η δυσλειτουργία του τριδυμοαγγειακού συστήματος φαίνεται ότι διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην εμφάνιση της αύρας και του πόνου που χαρακτηρίζει την ημικρανία, η μελέτη του ανθρώπινου γονιδιώματος κατέδειξε τη συμμετοχή αρκετών γονιδίων και νευροπεπτιδίων στην παθογένειά της. Τα νέα δεδομένα καθιστούν αναγκαία την αναζήτηση στοχευμένων μεθόδων στη διάγνωση και θεραπεία της νόσου, δεδομένου ότι οι τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε αρκετές περιπτώσεις εμφανίζουν μικρή αποτελεσματικότητα και σημαντική ανεπιθύμητη δράση.

Σήμερα, η ταχεία ανάπτυξη της γενετικής ανοίγει νέους ορίζοντες στην προσέγγιση της ημικρανίας μέσα από το πρίσμα της Ιατρικής Ακριβείας (Precision Medicine, PM). Η Ιατρική Ακριβείας αποτελεί μία νέα προσέγγιση της θεραπείας και της πρόληψης της νόσου, η οποία συνδυάζει την εξατομικευμένη προσέγγιση του ασθενούς με το σχεδιασμό και εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας. Διαφέρει ριζικά από την προσέγγιση του “one size fits all”, οδηγώντας στην καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών των ασθενειών και στην ανάπτυξη καινοτόμων διαγνωστικών και θεραπευτικών επιλογών. Συνδυάζει την αποκωδικοποίηση του γονιδιώματος και τη συσχέτιση της επιστήμης της Βιοχημείας με τη συννοσηρότητα του ασθενούς, προκειμένου να επιτευχθεί το βέλτιστο κλινικό αποτέλεσμα.

Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση των θεραπευτικών οδηγιών για την αντιμετώπιση της ημικρανίας και η διερεύνηση της δυνατότητας εφαρμογής τους, σύμφωνα με τα νέα δεδομένα της Ιατρικής Ακριβείας (Precision Medicine, PM). Η διερεύνηση και ταυτοποίηση νέων γενετικών, επιγενετικών, βιοχημικών και άλλων βιοδεικτών θα προσδώσει τη δυνατότητα καλύτερης προσέγγισης του ασθενούς, πιο στοχευμένης θεραπείας και μείωσης του κόστους διαχείρισης της νόσου.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Ημικρανία, Ιατρική Ακριβείας, βιοδείκτες, γονιδίωμα, νευροπεπτίδια, γενετική, θεραπεία.

Abstract

Migraine is a common disorder that negatively affects a significant percentage of patients, with corresponding social and economic costs. It is a neurovascular disease whose pathophysiological mechanisms are still being examined. While cortical spreading depression (CSD) and dysfunction of the trigeminovascular system appear to play a key role in the onset of migraine aura and pain, the study of human genome has shown the involvement of several genes and neuropeptides in its pathogenesis. New data make it necessary to search for targeted methods in the diagnosis and treatment of the disease, as current therapeutic approaches in many cases show little effectiveness and significant side effects.

Nowadays, the rapid development of genetics opens new horizons in the approach of migraine through the prism of Medical Precision. Precision Medicine (PM) is a new approach to the treatment and prevention of the disease, which combines the individualized approach of the patient with the design and implementation of appropriate treatment. It differs radically from the "one size fits all" approach, leading to a better understanding of the pathophysiological mechanisms of the disease and the development of innovative diagnostic and treatment options. It combines the expression of genome and the correlation of science of Biochemistry with the comorbidity of the patient, in order to achieve the optimal clinical result.

The purpose of this essay is to present the current therapeutic approaches for migraine treatment and to investigate their applicability, according to the new data of Medical Precision. The investigation and identification of new genetic, epigenetic, biochemical and other biomarkers will enable the patient to be better approached, more targeted treatment and reduced disease's management costs.

KEY WORDS: Migraine, Precision Medicine, biomarkers, genome, neuropeptides, genetics, therapy.

ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- AHS-American Headache Society (Αμερικανική Εταιρία Κεφαλαλγίας)
- AI- Artificial Intelligence (Τεχνητή Νοημοσύνη)
- ADH- Alcohol dehydrogenase enzyme (ένζυμο αφυδρογονάση της αλκοόλης)
- ALT - alanine aminotransferase (Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης)
- ADAs- antidrug antibodies (αντισώματα έναντι του φαρμάκου)
- Nabs- neutralizing antibodies (εξουδετερωτικά αντισώματα)
- AAN- American Academy of Neurology (Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας)
- CM- Chronic Migraine (Χρόνια Ημικρανία)
- ICHD-3 – The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (Διεθνής Ταξινόμηση Διαταραχών Κεφαλαλγίας, 3^η έκδοση)
- FHM – Familial Hemiplegic Migraine (Οικογενής ημιπληγική ημικρανία)
- SHM – Sporadic Hemiplegic Migraine (Σποραδική Ημιπληγική Ημικρανία)
- OTC – Over the counter (Φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής κατευθείαν από το φαρμακείο, χωρίς ιατρική συνταγή)
- PM – Precision Medicine (Ιατρική Ακριβείας)
- EM- Episodic Migraine (Επεισοδιακή Ημικρανία)
- EMA – European Medicines Agency (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων)
-
- EHF-European Headache Federation (Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Κεφαλαλγίας)
- EMHA-European Migraine and Headache Alliance (Ευρωπαϊκή Συμμαχία για την Ημικρανία και την Κεφαλαλγία)
- HHS-Hellenic Headache Society (Ελληνική Εταιρία Κεφαλαλγίας)
- HIS – International Headache Society (Διεθνής Εταιρεία Κεφαλαλγίας)
- FDA - Food and Drug Administration (Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων)
- fMRI- functional Magnetic Resonance Imaging (λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού)
- MEG- Magnetoencephalography (μαγνητοεγκεφαλογραφία)
- MOH-medication overuse headache (κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών)
- CGRP–Calcitonin Gene Related Peptide (το σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτιδίο)
- PACAP- Pituitary adenylate cyclase – activating polypeptide (πολυπεπτιδίο ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης της υπόφυσης)
- Panx 1- pannexin 1(πανπενεξίνη 1)
- PET- Positron Emission Tomography (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων)
- IEMs- Inborn Errors of Metabolism (εγγενή σφάλματα του μεταβολισμού)

NHS- National Health System (Εθνικό Σύστημα Υγείας Μεγάλης Βρετανίας)
CRISPR-Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (Σύμπλεγμα μικρών παλινδρομικών αλληλουχιών τακτικής χωροκατανομής)
GWAS- Genome-wide association study (μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος)
NGS- Next Generation Sequencing (Μέθοδος Αλληλούχισης DNA Νέας Γενιάς)
WES- Whole Exome Sequencing (Αλληλούχιση των εξονίων του γονιδιώματος)
SNPs – Single nucleotide polymorphisms (μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί)
RVCL-S - Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy and Systemic manifestations (αμφιβληστροειδική αγγειοπάθεια με εγκεφαλική λευκοεγκεφαλοπάθεια και συστηματικές εκδηλώσεις)
FASPS - Familial advanced sleep phase syndrome (οικογενές σύνδρομο προηγμένης φάσης ύπνου)
VIP-vasoactive intestinal peptide (αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο)
PTX3-Pentraxin 3 (Πεντρανξίνη 3)
VEP-Visual Evoked Potentials (Οπτικά Προκλητά Δυναμικά)
SSEP: SomatoSensory Evoked Potentials (Σωματοαισθητικά Προκλητά Δυναμικά)
VNS – Vagus Nerve Stimulation (διέγερση πνευμονογαστρικού νεύρου)

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ημικρανία είναι μια χρόνια νόσος η οποία επηρεάζει το 0,5% με 5% του γενικού πληθυσμού^[1]. Αποτελεί την πρώτη κύρια αιτία αναπηρίας στην παγκόσμια κατάταξη σε πληθυσμούς ανδρών και γυναικών κάτω των 50 ετών^[2] και την έκτη συχνότερη διαταραχή παγκοσμίως ανάμεσα σε 328 νοσήματα και τραυματισμούς^[3,4]. Εντούτοις, δεν αντιμετωπίζεται ως μείζον κοινωνικό πρόβλημα υγείας. Είναι γεγονός ότι μεγάλο μέρος του πληθυσμού μπορεί να παρουσιάσει κατά περιόδους ένα ή περισσότερα επεισόδια κεφαλαλγίας. Άλλωστε η ημικρανία δεν είναι θανατηφόρος νόσος και δεν οδηγεί σε μόνιμη ή εμφανή αναπηρία. Είναι, όμως, μία νοσολογική οντότητα που εξουθενώνει τον πάσχοντα, τον καθιστά δυσλειτουργικό με σημαντικές επιπτώσεις στη ψυχική υγεία, την κοινωνική δραστηριότητα και την παραγωγικότητά του. Χαρακτηρίζεται δε από μεγάλο κόστος υγειονομικής περίθαλψης, λόγω υψηλού κόστους της υπάρχουσας θεραπευτικής αγωγής, αγωγής που λαμβάνει ο ασθενής από μόνος του (Over the counter ή OTC) και δαπάνης ασφαλιστικών φορέων για νοσηλεία του ασθενούς σε ιδιωτικό ή δημόσιο θεραπευτήριο. Το γεγονός αυτό καθιστά επιβεβλημένη την ανάγκη καλύτερης διαχείρισης της νόσου τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά.

Στην εργασία αυτή, θα γίνει αναφορά στους τύπους της ημικρανίας και τα κριτήρια που έχουν θεσπιστεί για τη διάγνωση της νόσου και θα περιγραφούν οι βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί που διέπουν τη συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα. Θα ακολουθήσει εκτενής αναφορά στις θεραπευτικές οδηγίες αντιμετώπισης της ημικρανίας, στις τελευταίες εξελίξεις σχετικά με νέες φαρμακευτικές θεραπείες, ενώ βάσει των αρχών της Ιατρικής Ακριβείας (Precision Medicine), θα διερευνηθεί η αιτιοπαθογένεια της νόσου, με τη μελέτη γενετικών μηχανισμών και την αναζήτηση βιοδεικτών.

A.2. ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

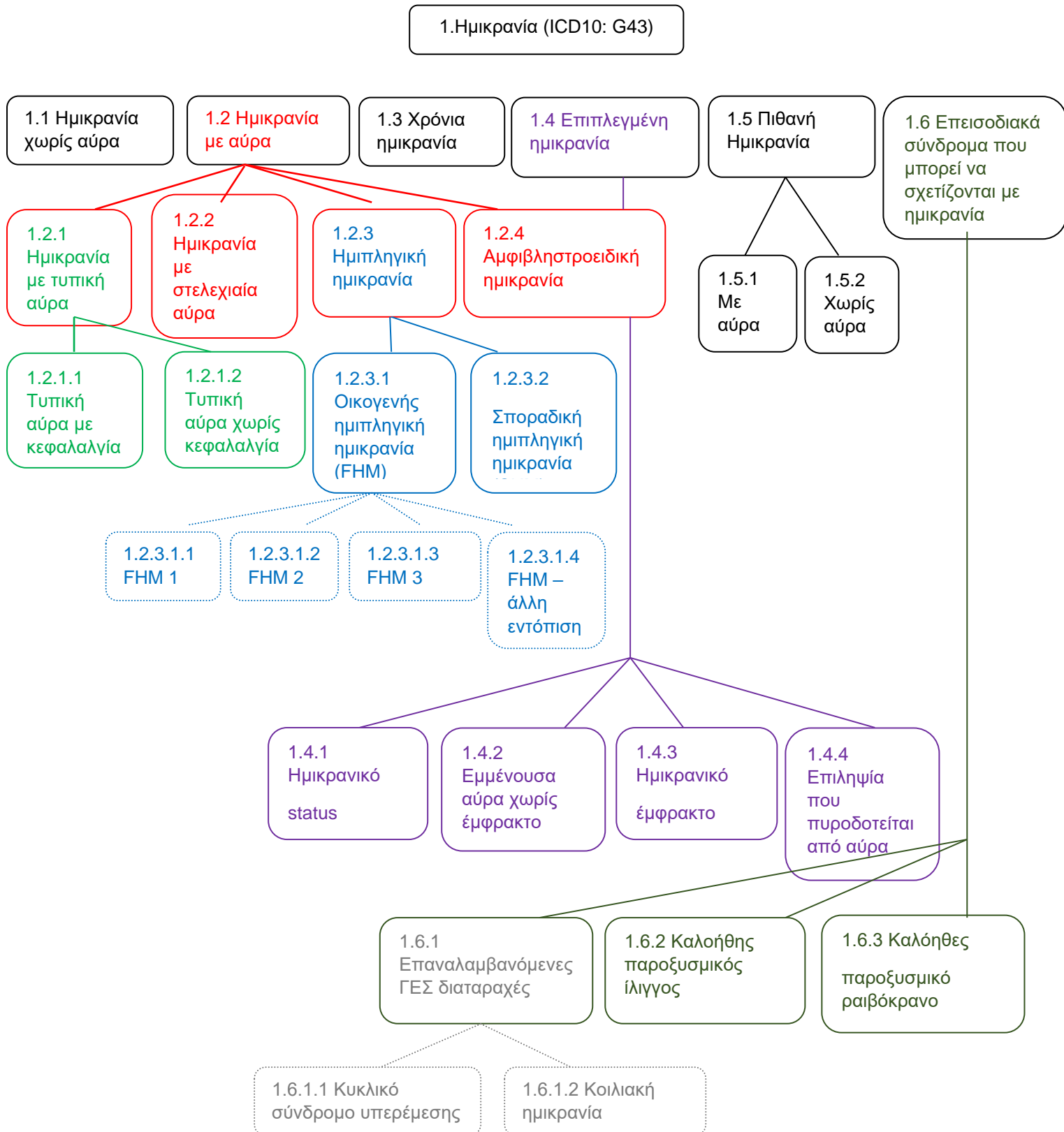
Η ημικρανία είναι μία πολυγονιδιακή διαταραχή του εγκεφάλου με πολύπλοκη παθοφυσιολογία. Πρόκειται για μία πρωτοπαθή κεφαλαλγία νευροαγγειακής φύσης, η

οποία στις περισσότερες περιπτώσεις υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται^[5]. Εντάσσεται στο ευρύτερο φάσμα των νευρολογικών παθήσεων και η διαχείριση της διάγνωσης και της αντιμετώπισης της γίνεται από εξειδικευμένους Νευρολόγους. Εντούτοις, χιλιάδες ιατροί διαφόρων ειδικοτήτων έρχονται αντιμέτωποι καθημερινά με τη διαχείριση του πόνου ημικρανικών ασθενών. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την ανάγκη καλύτερης κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και εφαρμογής στοχευμένων θεραπευτικών οδηγιών, ώστε να περιορισθεί η κακοδιαχείριση και η κατάχρηση αναλγητικών που συχνά συνοδεύουν την αντιμετώπιση της χρόνιας αυτής νόσου.

A.2.1. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Σύμφωνα με τη Διεθνή Κατάταξη των Κεφαλαλγιών του 2018 (ICHD-3) από τη Διεθνή Εταιρία Κεφαλαλγίας (HIS), η ημικρανία ταξινομείται σε δύο κύριες κατηγορίες: 1.1 ημικρανία με αύρα και 1.2 ημικρανία χωρίς αύρα^[6] (πίνακας 1). Ωστόσο, εάν ένας ασθενής παρουσιάζει κριτήρια που τον κατατάσσουν σε περισσότερες από μία κατηγορίες ή υποκατηγορίες, τότε κατατάσσεται σε όλες αυτές τις κατηγορίες^[6]. Επίσης, ανάλογα με τη χρονιότητα της νόσου, όλες οι κατηγορίες και οι υποκατηγορίες των τύπων ημικρανίας, μπορούν να ενταχθούν και στη 1.3 χρόνια ημικρανία^[6,7]. Η ημικρανία με αύρα είναι μια μεγάλη κατηγορία κεφαλαλγιών, στην οποία εντάσσονται οι ημικρανίες με τυπική ή στελεχιαία αύρα, η αύρα με ή χωρίς ημικρανία, η αμφιβληστροειδική ημικρανία και η ημιπληγική ημικρανία με τη σποραδική (SHM) και τις οικογενείς (FHM 1,2,3, other loci) μορφές της. Άλλοι λιγότερο συχνοί υπότυποι ημικρανίας είναι η επιπλεγμένη ημικρανία, με τις υποκατηγορίες της (ημικρανικό status, εμμένουσα αύρα χωρίς έμφρακτο, ημικρανικό έμφρακτο, επιληψία που πυροδοτείται από αύρα), η πιθανή ημικρανία με ή χωρίς αύρα και τα επεισοδικά σύνδρομα που μπορεί να σχετίζονται με ημικρανία, όπως οι επαναλαμβανόμενες γαστρεντερικές διαταραχές, η κοιλιακή ημικρανία, ο καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος και το καλόηθες παροξυσμικό ραιβόκρανο (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ημικρανία- Διεθνής ταξινόμηση κεφαλαλγιών 2018 (Τρίτη έκδοση)
(ICHD-3 code) της Διεθνούς Εταιρίας Κεφαλαλγίας (HIS).



A.2.2. ΟΡΙΣΜΟΙ

Η ημικρανία είναι μία πρωτοπαθής κεφαλαλγία που εκδηλώνεται με επεισόδια που επαναλαμβάνονται. Η Διεθνής Εταιρία Κεφαλαλγίας (HIS) περιγράφει την ημικρανία ως μία ετερόπλευρη, επαναλαμβανόμενη κεφαλαλγία με σφύζοντα χαρακτήρα^[7]. Διακρίνουμε τέσσερις φάσεις μίας τυπικής ημικρανίας^[10]: τη μεσοκριτική, το χρόνο δηλαδή μεταξύ δύο επεισοδίων ημικρανίας, την προκριτική, που περιλαμβάνει τα πρόδρομα συμπτώματα και την αύρα, τη φάση της κεφαλαλγίας και τη μετακριτική φάση. Τα πρόδρομα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή από λίγες ώρες έως δύο ημέρες προ της κεφαλαλγίας. Ο ασθενής, στη φάση αυτή, μπορεί να παρουσιάσει αλλαγές της διάθεσης, ευερεθιστότητα, έντονη κόπωση, χασμουρητό, αυχεναλγία, ευαισθησία στο φως ή/και στον θόρυβο, ναυτία και αυξημένη όρεξη^[9]. Ακολουθεί η φάση της κεφαλαλγίας, διάρκειας 4-72 ωρών, στην οποία κυριαρχεί ο πόνος, συνήθως μέτριος έως σοβαρός, ενώ μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως ναυτία, έμετο ή άλλα συμπτώματα, όπως φωτοφοβία, φωνοφοβία^[7]. Η μετακριτική φάση συνήθως χαρακτηρίζεται από κόπωση και αδυναμία συγκέντρωσης και η διάρκειά της μπορεί να φτάσει τις 24 ώρες μετά τη φάση της κεφαλαλγίας^[10]. Η αύρα είναι ένα σύνολο συμπτωμάτων που προηγούνται της κεφαλαλγίας και η συνήθης διάρκειά τους είναι 5-60 λεπτά. Επεισοδιακή χαρακτηρίζεται η ημικρανία όταν τα επεισόδια που βιώνει ο ασθενής δεν ξεπερνούν τις 15 ημέρες ανά μήνα, σε αντίθεση με τη χρόνια, στην οποία ο ασθενής βιώνει επεισόδια κεφαλαλγίας για περισσότερες από 15 ημέρες ανά μήνα, για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών^[8].

A.2.2.1. ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΧΩΡΙΣ ΑΥΡΑ

Η ημικρανία χωρίς αύρα είναι μια επαναλαμβανόμενη κεφαλαλγία που εμφανίζεται με επεισόδια ετερόπλευρης εντόπισης και σφύζοντα χαρακτήρα, διάρκειας 4-72 ωρών. Μπορεί να συνοδεύεται από ναυτία ή/ και έμετο, φωτοφοβία, φωνοφοβία και επιδεινώνεται με τη σωματική δραστηριότητα^[6]. Τα διαγνωστικά κριτήρια όπως έχουν περιγραφεί από την HIS, είναι:

A. Τουλάχιστον 5 επεισόδια που να πληρούν τα κριτήρια B-Δ

B. Διάρκεια επεισοδίου 4-72 ώρες

Γ. Η κεφαλαλγία παρουσιάζει τουλάχιστον 2 από τα κάτωθι:

1. Ετερόπλευρη εντόπιση
2. Σφύζοντα χαρακτήρα

3. Μέτρια έως μεγάλη ένταση πόνου
 4. Επιδείνωση ή αποφυγή της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας (περπάτημα, άνοδο κλίμακας).
- Δ. Συνοδά συνυπάρχει τουλάχιστον ένα από τα κάτωθι:
1. Ναυτία ή/ και έμετος
 2. Φωτοφοβία και φωνοφοβία
- Ε. Δεν εντάσσεται σε καμία άλλη κατά ICHD-3 διάγνωση.

A.2.2.2. ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΜΕ ΑΥΡΑ

Η αύρα της ημικρανίας, σύμφωνα με την HIS, ορίζεται η παρουσία επαναλαμβανόμενων επεισοδίων οπτικών, αισθητικών ή άλλων συμπτωμάτων από το κεντρικό νευρικό σύστημα, διάρκειας ολίγων λεπτών, που εισβάλλουν σταδιακά και συνήθως ακολουθεί κεφαλαλγία με χαρακτηρισ ημικρανίας^[6]. Τα διαγνωστικά κριτήρια είναι τα ακόλουθα:

- A. Τουλάχιστον 2 επεισόδια που να πληρούν τα κριτήρια B και Γ.
- B. Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα πλήρως αναστρέψιμα συμπτώματα αύρας.
1. Οπτικά
 2. Αισθητικά
 3. Διαταραχές λόγου
 4. Κινητικά
 5. Στελεχιαία
 6. Διαταραχές του αμφιβληστροειδούς
- Γ. Τουλάχιστον τρία από τα κάτωθι:
1. Τουλάχιστον ένα σύμπτωμα αύρας που εισβάλλει σταδιακά για διάστημα >5 λεπτά.
 2. Δύο ή περισσότερα συμπτώματα αύρας που εμφανίζονται διαδοχικά.
 3. Κάθε σύμπτωμα αύρας διαρκεί 5-60 λεπτά.
 4. Τουλάχιστον ένα σύμπτωμα αύρας είναι ετερόπλευρο.
 5. Τουλάχιστον ένα σύμπτωμα αύρας είναι θετικό.
 6. Η αύρα συνοδεύεται ή ακολουθείται από κεφαλαλγία εντός 60 λεπτών.
- Δ. Δεν εντάσσεται σε καμία άλλη κατά ICHD-3 διάγνωση.

Από το 1980 έχει διατυπωθεί ότι η αύρα αποτελεί οντότητα ξεχωριστή από τα πρόδρομα συμπτώματα, με έναρξη μετά από αυτά και πριν τη φάση της κρίσης^[11]. Εμφανίζεται περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών με ημικρανία, ενώ συχνότερη εξ' αυτών, σε ποσοστό άνω του 90%, είναι η οπτική αύρα^[9].

Η οπτική αύρα, συνήθως, εκδηλώνεται σαν σπινθηροβόλο σκότωμα το οποίο επεκτείνεται σε διάστημα ολίγων λεπτών στην περιφέρεια του οπτικού πεδίου. Το οπτικό έλλειμμα, σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να λαμβάνει ημικυκλικό σχήμα (ή σχήμα C) και να περιβάλλεται από τεθλασμένες γραμμές (με πορεία ζιγκ-ζαγκ). Το έλλειμμα αφορά το ήμισυ του οπτικού πεδίου και όχι τον έναν οφθαλμό όπως αναφέρουν συχνά οι ασθενείς.

Δεύτερη σε συχνότητα μετά την οπτική αύρα ακολουθεί η αισθητική αύρα^[6]. Οι αισθητικές διαταραχές εκδηλώνονται συνήθως με την μορφή θετικών συμπτωμάτων, όπως οι αιμωδίες (μυρμήγκιασμα ή αίσθηση τσιμπήματος από βελόνες). Η έναρξη εντοπίζεται στο ένα άκρο, σταδιακά όμως επεκτείνονται σύστοιχα στον κορμό, πρόσωπο και γλώσσα.

Λιγότερο συχνές είναι οι διαταραχές του λόγου, που εκδηλώνονται συνήθως με την μορφή αφασίας.

Αν και η συνήθης διάρκεια της αύρας δεν ξεπερνάει τα 60 λεπτά, οι κινητικές διαταραχές μπορεί να παραταθούν έως τις 72 ώρες^[6].

A.2.2.3. ΧΡΟΝΙΑ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Χρόνια ημικρανία εξ' ορισμού είναι η κεφαλαλγία που διαρκεί τουλάχιστον 15 ημέρες τον μήνα εκ των οποίων τις 8 ημέρες να παίρνει χαρακτήρα ημικρανίας, για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών^[6]. Τα διαγνωστικά κριτήρια για τον συγκεκριμένο τύπο ημικρανίας είναι τα εξής:

A. Κεφαλαλγία με χαρακτηρισές ημικρανίας ή κεφαλαλγίας τάσης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο των 15 ημερών τον μήνα για περισσότερο από τρεις συνεχόμενους μήνες εφόσον ικανοποιούνται και τα κριτήρια B και Γ.

B. Τουλάχιστον 5 επεισόδια που να ικανοποιούν τα κριτήρια B-Δ της 1.1 ημικρανίας χωρίς αύρα και/ή τα κριτήρια B και Γ της 1.2 ημικρανίας με αύρα.

Γ. Για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο των 8 ημερών/ μήνα για περισσότερους από 3 μήνες να πληρούνται τα ακόλουθα:

1. Τα κριτήρια Γ και Δ της 1.1 ημικρανίας χωρίς αύρα.
2. Τα κριτήρια B και Γ της 1.2 ημικρανίας με αύρα.

3. Ο ασθενής αναγνωρίζει την κεφαλαλγία του ως ημικρανία και ανακουφίζεται από την λήψη τριπτάνης ή παραγώγου εργοταμίνης.

Δ. Δεν εντάσσεται σε καμία άλλη κατά ICHD-3 διάγνωση.

Η χρόνια κεφαλαλγία αποτελεί μια ξεχωριστή κατηγορία στο σύστημα ταξινόμησης γιατί είναι αδύνατον να διαγνωστούν ως ξεχωριστά επεισόδια αυτά που εμφανίζονται διαδοχικά ή με αυξημένη συχνότητα. Τα χαρακτηριστικά αυτής της ημικρανίας μπορεί να αλλάζουν καθημερινά ή ακόμα και μέσα στην ίδια ημέρα^[6]. Για την διάγνωση και παρακολούθηση αυτών των ασθενών είναι απαραίτητη η χρήση ημερολογίου με σκοπό την καθημερινή καταγραφή των επεισοδίων και των χαρακτηριστικών τους από τον ίδιο τον ασθενή για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από ένα μήνα.

A.2.2.4 ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΙΜΟΝΗ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Παρόλο που η πλειονότητα των περιπτώσεων ημικρανίας εντάσσεται σε μία κατηγορία της ICHD-3, ένα ποσοστό ημικρανικών ασθενών παρουσιάζει χαρακτηριστικά που δεν πληρούν τα κριτήρια των κατηγοριών που εμπεριέχονται στην Ταξινόμηση των Κεφαλαλγιών (ICHD-3) του 2018. Πρόκειται για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη συμπτωματική και τη προφυλακτική θεραπευτική αγωγή με αποτέλεσμα να εμφανίζουν ακόμα μεγαλύτερη αναπηρία. Ο τύπος ημικρανίας αυτών των ασθενών περιγράφεται καλύτερα με τους όρους ανθεκτική και επίμονη ημικρανία. Η Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Κεφαλαλγίας (EHF) σε συμφωνία με την Ευρωπαϊκή Συμμαχία για την Ημικρανία και την Κεφαλαλγία (EMHA) όρισαν ως ανθεκτική ημικρανία αυτή τη μορφή στην οποία απέτυχαν τουλάχιστον τρεις κατηγορίες προφυλακτικής θεραπείας και ο ασθενής πάσχει περισσότερες από 8 ημέρες τον μήνα με μεγάλη αναπηρία, για τουλάχιστον 3 διαδοχικούς μήνες χωρίς βελτίωση^[12]. Επίμονη ορίστηκε η ημικρανία στην οποία έχουν αποτύχει όλες οι κατηγορίες προφυλακτικής θεραπευτικής παρέμβασης και ο ασθενής πάσχει για περισσότερες από 8 ημέρες τον μήνα με μεγάλη αναπηρία, για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών^[12]. Ημέρες μεγάλης αναπηρίας ορίζονται αυτές στις οποίες ο ασθενής περιορίζει σε μέγιστο βαθμό τις δραστηριότητές του, παρ' ότι λαμβάνει έγκαιρα και στην συνιστώμενη δόση την συμπτωματική αγωγή και έχει λάβει τουλάχιστον δύο διαφορετικά είδη τρυπτανών.

A.2.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η ημικρανία είναι μία από τις συχνότερες αιτίες αναπηρίας παγκοσμίως και η συχνότερη σε ηλικίες κάτω των 50 ετών, δηλαδή στις περισσότερο παραγωγικές ομάδες του πληθυσμού. Η χρόνια ημικρανία (CM) επηρεάζει ετησίως το 1% με 2% του πληθυσμού παγκοσμίως ενώ η επεισοδιακή ημικρανία (EM) περίπου το 2,5%^[14]. Η κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών είναι το συχνότερο αίτιο μετάπτωσης της EM σε CM, ενώ η κατάθλιψη, το άγχος και οι διαταραχές ύπνου είναι οι συχνότερες συννοσηρότητες με την CM. Σε εκτεταμένη Ευρωπαϊκή μελέτη του 2014 παρατηρήθηκε ότι περίπου το 17,7% των ανδρών και το 28% των γυναικών ασθενών με ημικρανία μείωσαν τις δραστηριότητές τους περίπου κατά 10 ημέρες τον μήνα για χρονικό διάστημα 3 μηνών^[15]. Πάνω από το 90% των νοσούντων αδυνατούν να παραμείνουν στην εργασία τους ή να λειτουργήσουν φυσιολογικά κατά τη διάρκεια μίας κρίσης. Η παγκόσμια επίπτωση της νόσου για το 2016 υπολογίστηκε στο 14,4% συνολικά και για τα δύο φύλα, στο 18,9% στις γυναίκες και 9,8% στους άνδρες. Το 85% των νοσούντων με χρόνια ημικρανία είναι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Είναι ενδιαφέρον ότι η συχνότητα εξαρτάται από την ηλικία και την αναπαραγωγική δυνατότητα των γυναικών. Στην παιδική ηλικία παρουσιάζει παρόμοια επίπτωση και στα δύο φύλα ενώ από την εφηβεία και μετά είναι σαφής η επικράτηση στις γυναίκες. Μεγαλύτερη επίπτωση το 2016 παρατηρήθηκε στην Ιταλία και το Νεπάλ και μικρότερη στην Κίνα. Στην Ελλάδα οι ασθενείς με ημικρανία υπολογίζονται γύρω στις 610000^[16]. Το ετήσιο κόστος θεραπείας των ασθενών με χρόνια ημικρανία εκτιμάται ότι είναι περίπου 4,8/1 φορές μεγαλύτερο συγκριτικά με αυτό των ασθενών με επεισοδιακή. Το κόστος είναι μεγαλύτερο σε γυναίκες και αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας^[13]. Οι άμεσες και έμμεσες δαπάνες των ασθενών με ημικρανία στις Η.Π.Α για το έτος 2016 επέφερε μια οικονομική επιβάρυνση της τάξης των 36 δισεκατομμυρίων^[17]. Στην Ευρώπη το ετήσιο ανά ασθενή με ημικρανία κόστος υπολογίζεται στα 1222 ευρώ^[18].

Το 2020, στις ΗΠΑ διαγνώστηκαν περίπου 39 χιλιάδες ασθενείς με ημικρανία, ενώ υπάρχουν μόλις 700 εξειδικευμένοι στην κεφαλαλγία ιατροί. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με ημικρανία δεν λαμβάνουν ποτέ επίσημη διάγνωση^[19]. Η Ελληνική Εταιρία Κεφαλαλγίας (HHS), προκειμένου να περιοριστεί αυτό το φαινόμενο, έχει ξεκινήσει την οργάνωση εξειδικευμένων κέντρων κεφαλαλγίας ώστε η διαχείριση αυτών των ασθενών να είναι περισσότερο στοχευμένη και αποτελεσματική.

A.2.4.ΕΚΛΥΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η ημικρανία είναι μία χρόνια νόσος. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία επεισοδίων κεφαλαλγίας που συνοδεύονται από περιόδους ελεύθερες συμπτωμάτων. Συνήθως τα επεισόδια αυτά εμφανίζονται αυτόματα, ωστόσο σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να πυροδοτηθούν από συγκεκριμένες καταστάσεις και εκλυτικούς παράγοντες. Η παρουσία αυτών των παραγόντων δεν οδηγεί πάντα σε ημικρανία, ενώ δεν είναι ίδιοι για όλους τους ασθενείς. Ωστόσο η αναγνώρισή τους από τον ασθενή μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη κάποιων επεισοδίων και στην καλύτερη διαχείριση της νόσου.

Οι εκλυτικοί παράγοντες που συναντώνται συχνότερα στην πλειονότητα των ασθενών είναι το stress, η έμμηνος ρύση, διαταραχές του ύπνου, μεταβολές των καιρικών συνθηκών, το αλκοόλ, ορισμένες τροφές, οσμές, δυνατό φως, δυνατοί ήχοι²⁰.

Σχετικά με τους διατροφικούς παράγοντες, πολλές φορές συγχέονται με διαταραχές της όρεξης που παρατηρούνται στην πρόδρομη φάση της ημικρανίας, με συνέπεια να συγχέονται οι δύο καταστάσεις. Η νηστεία, η απώλεια γευμάτων και η υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης αποτελούν μερικούς από τους πιο συχνούς διατροφικούς εκλυτικούς παράγοντες για την εμφάνιση ημικρανίας^[20]. Τα γαλακτοκομικά, επίσης, ενοχοποιούνται με μεγάλη συχνότητα, με διάφορα είδη τυριών να βρίσκονται στη λίστα των εκλυτικών παραγόντων σε υψηλότερη θέση σε σχέση με το γιαούρτι ή το γάλα^[21]. Σημαντικός είναι και ο ρόλος της ασπαρτάμης στην εκδήλωση της νόσου, ενώ η σοκολάτα θεωρείται σημαντικός εκλυτικός παράγοντας^[22]. Εντούτοις, η συσχέτιση αυτή πιθανόν να οφείλεται στην αύξηση της όρεξης που παρατηρείται στην πρόδρομη φάση της ημικρανίας. Αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες, όπως η αύξηση της πρόσληψης νερού, οι κετογονικές δίαιτες, η αύξηση της πρόσληψης ω3 λιπαρών οξέων με τη διατροφή και η μείωση της πρόσληψης επεξεργασμένων τροφών φαίνεται ότι μειώνουν την συχνότητα και την ένταση των επεισοδίων^[23].

Το stress θεωρείται ίσως ο συχνότερος εκλυτικός παράγοντας περίπου για το 80% των ασθενών με ημικρανία^[24]. Ακολουθούν οι ορμονικές μεταβολές στις γυναίκες όπως κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσης πιθανόν λόγω απότομης πτώσης των επιπέδων των οιστρογόνων, φάρμακα όπως τα αντισυλληπτικά και ορμονικές θεραπείες υποκατάστασης και αλλαγές στην καθημερινότητα όπως η έλλειψη ύπνου.

Το αλκοόλ είναι σημαντικός εκλυτικός παράγοντας για κάποιους ασθενείς. Τα ανθρακούχα ποτά και το κόκκινο κρασί παρουσιάζουν μεγαλύτερη συσχέτιση και ακολουθούν το λευκό κρασί και η μπύρα^[25]. Το ένζυμο αφυδρογονάση της αλκοόλης (ADH) που μεταβολίζει την αιθανόλη σε τοξική ακεταλδεΐδη φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ημικρανίας. Πιθανόν η παρουσία πολυμορφισμών

στον γονότυπο ADH-2 ερμηνεύει την διαφορετική απάντηση στο αλκοόλ διαφορετικών ασθενών με ημικρανία, με τον γονότυπο ADH-2 Arg/ His να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για την εμφάνιση ημικρανίας ενώ η παραλλαγή ADH2 His να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ημικρανίας μετά από κατανάλωση αλκοόλ^[25].

Προδιάθεση και αυξημένη επίπτωση της ημικρανίας, εκτός από την κληρονομικότητα, παρατηρείται σε ασθενείς που παρουσιάζουν συννοσηρότητες όπως η επιληψία, η παχυσαρκία, η αναιμία και η έλλειψη σιδήρου, αγχώδεις διαταραχές και κατάθλιψη, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και φαινόμενο Raynaud, διαταραγμένη ανοχή στην ινσουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο^[26].

Η αναγνώριση από τον ίδιο τον ασθενή των καταστάσεων εκείνων που μπορεί να πυροδοτήσουν ένα επεισόδιο ημικρανίας αλλά και η καλή ρύθμιση και διαχείριση συνοδών νοσημάτων μπορεί να λειτουργήσουν προφυλακτικά ως προς την εκδήλωση του επεισοδίου. Έτσι, η διατήρηση ενός ημερολογίου κεφαλαλγίας και αλλαγές στον τρόπο ζωής και διατροφής παίζουν μεγάλο ρόλο στην διαχείριση της ημικρανίας από τον ίδιο τον ασθενή.

A.2.5.ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η ημικρανία είναι μία πολύπλοκη νευροβιολογική οντότητα. Πρόκειται για μία πρωτοπαθή κεφαλαλγία στην εκδήλωση της οποίας παίζουν ρόλο γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Φαίνεται πως ο εγκέφαλος των ημικρανικών ασθενών παρουσιάζει μία γενετική προδιάθεση στην εμφάνιση ημικρανίας σαν αντίδραση, μέσω συγκεκριμένων βιολογικών μηχανισμών, στις μεταβολές του περιβάλλοντος. Οι βιολογικοί αυτοί μηχανισμοί παίζουν ρόλο όχι μόνο στην εκδήλωση του πόνου αλλά σε όλες τις φάσεις της νόσου, από την πρόδρομη φάση και την αύρα έως τα μετακριτικά συμπτώματα. Οι μεταβολές του περιβάλλοντος στην ουσία είναι οι εκλυτικοί μηχανισμοί που μπορούν να πυροδοτήσουν ένα επεισόδιο. Οι βιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας δεν είναι πλήρως κατανοητοί μέχρι σήμερα. Η επικρατέστερη θεωρία περιλαμβάνει νευροαγγειακούς μηχανισμούς οι οποίοι σε συνδυασμό με γενετικούς παράγοντες είναι υπεύθυνοι τόσο για τον πόνο και τα συνοδά συμπτώματα όσο και για την αύρα της ημικρανίας.

Είναι πλέον γνωστό ότι η ημικρανία με αύρα και η ημικρανία χωρίς αύρα δεν είναι ξεχωριστές οντότητες αλλά αποτελούν διαφορετικές εκφράσεις πάνω στο ίδιο γενετικό υπόστρωμα. Χαρακτηρίζονται από κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και η εμφάνιση ενός από τους δύο τύπους σχετίζεται με εξωτερικούς τροποποιητικούς παράγοντες^[27]. Η ενεργοποίηση του τριδυμοαγγειακού συστήματος φαίνεται ότι

συμμετέχει στην πρόκληση του πόνου ενώ η φλοιώδης μετακινούμενη καταστολή (CSD) είναι η πιθανότερη ερμηνεία της εμφάνισης της αύρας.

Η κλινική σημασία της αύρας καθώς και οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την εκδήλωσή της εξακολουθούν να αποτελούν πεδίο έρευνας. Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν ημικρανία με αύρα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο συννοσηρότητας με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, σύνδρομο ανήσυχων άκρων, νόσο Parkinson, διπολική διαταραχή, κρίσεις πανικού^[30]. Μια επικρατούσα θεωρία υποστηρίζει ότι η αύρα αποτελεί το σημείο εκκίνησης ενός επεισοδίου ημικρανίας πυροδοτώντας την εμφάνιση του πόνου. Η θεωρία αυτή βασίζεται σε μελέτες σε πειραματικά μοντέλα σε ζώα, από τις οποίες διαπιστώνουμε ότι η CSD, η οποία φαίνεται πως είναι ο επικρατέστερος μηχανισμός πρόκλησης της αύρας, ενεργοποιεί περιοχές που σχετίζονται με την εμφάνιση πόνου μέσω μονοπατιών περιφερικής τριδυμικής και κεντρικής ευαισθητοποίησης. Ωστόσο, στον άνθρωπο η συσχέτιση της CSD και της αύρας με την εμφάνιση του πόνου της ημικρανίας παραμένει σε ερευνητικό επίπεδο.

Η CSD είναι ένα φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από την δημιουργία ενός “κύματος” εκπόλωσης νευρικών και νευρογλοιακών κυττάρων το οποίο συνήθως ξεκινά από τον οπτικό φλοιό και μεταφέρεται με ταχύτητα 2-6mm/min κατά μήκος του φλοιού προκαλώντας στις περιοχές που προσβάλλει αναστρέψιμη και μικρής διάρκειας δυσλειτουργία. Θεωρείται αποτέλεσμα επίδρασης επιβλαβών ερεθισμάτων στο περιβάλλον του νευρικού κυττάρου, που οδηγεί σε τοξικότητα σχετιζόμενη με το γλουταμινικό. Το γλουταμινικό είναι βασικός διεγερτικός νευροδιαβιβαστής ο οποίος προκαλεί την έκλυση δυναμικού ενεργείας μέσω της εκπόλωσης των προσυναπτικών νευρώνων και της ενεργοποίησης διαύλων κατιόντων. Κατά τη διάρκεια της CSD αυξάνει η διαπερατότητα των μεμβρανών για τα ιόντα Na^+ , K^+ , Ca^{+2} με αποτέλεσμα να αυξάνει η ενδοκυττάρια συγκέντρωση των ιόντων Na^+ και Ca^{+2} , καθώς και η εξοκυττάρια συγκέντρωση K^+ και γλουταμινικού. Ταυτόχρονα, εισέρχεται νερό στον ενδοκυττάριο χώρο προκαλώντας διόγκωση των κυττάρων. Το μέγεθος του εισερχόμενου ρεύματος ιόντων επηρεάζει την ποσότητα του K^+ και του γλουταμινικού που απελευθερώνεται με άμεση συνέπεια και στο μέγεθος του μετασυναπτικού δυναμικού. Όσο μεγαλύτερη είναι η ποσότητα του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή, τόσο μεγαλύτερο είναι το μετασυναπτικό δυναμικό. Αυτό επηρεάζει την διαπερατότητα των μεμβρανών η οποία δεν αποκαθίσταται άμεσα, αντίθετα η αναστολή της νευρωνικής δραστηριότητας παραμένει για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Παρόλο που η CSD έχει μελετηθεί αρκετά σε πειραματικά μοντέλα, στον άνθρωπο παραμένουν αρκετά ερωτηματικά σχετικά με την παθοφυσιολογία της. Με την βοήθεια της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI), σε ασθενείς με ημικρανία με αύρα

διαπιστώθηκε αυξημένη αιματική ροή στον οπτικό φλοιό, η οποία παρουσίαζε την τάση να εξαπλώνεται με ρυθμό παρόμοιο με αυτόν που παρατηρήθηκε κατά την προκλητή CSD σε πειραματικά μοντέλα^[27]. Μελέτες με τη χρήση μαγνητοεγκεφαλογραφίας (MEG) αναδεικνύουν την ενεργοποίηση μεγάλων περιοχών στον φλοιό σε ασθενείς με ημικρανία με οπτική αύρα, προκαλώντας ένα ηλεκτρικό φαινόμενο μετακινούμενης καταστολής παρόμοιο με αυτό της CSD.

Η CSD είναι πιθανόν να εμπλέκεται, όχι μόνο στην πρόκληση της αύρας αλλά και στους μηχανισμούς που προκαλούν τον πόνο και τα συνοδά συμπτώματα ενός επεισοδίου ημικρανίας. Οι μηχανισμοί αυτοί σχετίζονται με την απελευθέρωση προφλεγμονωδών πεπτιδίων όπως η ουσία P και το σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτιδίο (Calcitonin Gene Related Peptide -CGRP), το PACAP (πολυπεπτιδίο ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης της υπόφυσης) αλλά και ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη), γλουταμινικό και κάλιο από τα νευρικά, τα νευρογλοιακά και τα αγγειακά κύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την τοπική αύξηση των φλεγμονωδών διεγερτών και την ενεργοποίηση των σχετιζόμενων με τον πόνο κέντρων του εγκεφάλου. Σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του φλεγμονώδους καταρράκτη παίζει και η διάνοιξη των νευρωνικών διαύλων απελευθέρωσης ATP γλοιακής πανπενεξίνης 1 (Panx 1). Οι δίαυλοι Panx1 ενεργοποιούνται σαν απάντηση στο διεγερτικό ερέθισμα που ακολουθεί την CSD, απελευθερώνοντας πρωτεΐνες υψηλής κινητικότητας της ομάδας B1 (HMGB1) οι οποίες μέσω της ενεργοποίησης των γειτονικών αστροκυττάρων προκαλούν την απελευθέρωση διαμεσολαβητών φλεγμονής. Παρόλο που απαιτούνται περισσότερες μελέτες, φάρμακα που στοχεύουν στην πρόληψη της CSD πιθανόν θα είναι αποτελεσματικά στην προφύλαξη από τις κρίσεις ημικρανίας.

Ο πόνος της ημικρανίας θα μπορούσαμε να πούμε πως είναι η κορυφή του παγόβουνου στην κλινική έκφραση της πολύπλοκης αυτής χρόνιας νόσου. Φαίνεται πως οφείλεται στην συνύπαρξη διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, οι οποίοι είτε αποτελούν έκφραση αυξημένης φλοιϊκής απάντησης είτε δρουν αντισταθμιστικά προκειμένου να σταθεροποιηθεί η φλοιώδης διέγερση. Βασικό ρόλο παίζει το τριδυμοαγγειακό σύστημα. Η κεφαλαλγία της ημικρανίας χαρακτηρίζεται από έναν σφύζον τύπο πόνου που μεταδίδεται με ίνες του τριδύμου νεύρου. Μία πιθανή ερμηνεία του πόνου είναι η ρυθμική ενεργοποίηση, μέσω της παλμικής ροής του αίματος, των μηχανοευαίσθητων διαύλων Piezo στις ίνες του τριδύμου στις μήνιγγες. Οι μηχανοευαίσθητοι αυτοί δίαυλοι, που πρόσφατα έγιναν γνωστοί, εκφράζονται με τις ισομορφές Piezo 1 και Piezo 2. Ο υπότυπος Piezo 1, ο οποίος είναι ευαίσθητος σε μηχανικούς και χημικούς αγωνιστές όπως ο Yoda1, βρέθηκε μαζί με τον υπότυπο Piezo 2 στους νευρώνες του τριδύμου. Φαίνεται πως οι συγκεκριμένοι

μηχανουποδοχείς, οι οποίοι παίζουν βασικό ρόλο ως αισθητήρες δημιουργώντας σήματα ρυθμικού πόνου, αποτελούν ένα αναδυόμενο πεδίο έρευνας στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε έναν νέο τρόπο ελέγχου των σχετιζόμενων με τους διαύλους Piezo νοσημάτων όπως η ημικρανία και ο χρόνιος πόνος^[28]. Σήματα από τους ενεργοποιημένους αλγαισθητικούς υποδοχείς των μεγάλων κρανιακών αγγείων και από την σκληρά μήνιγγα μεταφέρονται, με εκτεταμένες συνδέσεις των νευρώνων του τριδύμου, μέσω διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου όπως η περιυδραγωγός φαία ουσία και ο υπομέλας τόπος, σε περιοχές του θαλάμου και στον φλοιό προκαλώντας αίσθημα πόνου. Πειραματικά δεδομένα από ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία δείχνουν ότι τα ηλεκτροφυσιολογικά τους χαρακτηριστικά παρουσιάζουν διακυμάνσεις ανάλογα με τη φάση του κύκλου της ημικρανίας στην οποία βρίσκονται. Παράλληλα, παρουσιάζουν το χαρακτηριστικό της εξοικείωσης, με αποτέλεσμα την μειωμένη απόκριση σε επαναλαμβανόμενες διεγέρσεις. Το φαινόμενο αυτό πιθανά ερμηνεύει την μετάπτωση της επεισοδιακής ημικρανίας σε χρόνια^[29]. Μελέτες με Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) και fMRI αποκαλύπτουν μεταβολές στην δραστηριότητα του υποθαλάμου, του στελέχους και του ινιακού φλοιού ώρες πριν την εκδήλωση της κεφαλαλγίας. Αυτές οι αλλαγές πιθανόν να είναι υπεύθυνες για διάφορα προειδοποιητικά συμπτώματα όπως η πολυουρία, αλλαγές του θυμικού και της όρεξης, ναυτία και ευαισθησία στο φως που συχνά προηγούνται της ημικρανίας. Στη πρώτη αυτή φάση της ημικρανίας, αυτή των προειδοποιητικών συμπτωμάτων, μπορεί να παρατηρηθεί και αυχεναλγία η οποία, στις περισσότερες περιπτώσεις δεν σχετίζεται με δομικές βλάβες της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Μελέτες δείχνουν ότι διέγερση των ανώτερων αυχενικών νεύρων μπορεί να πυροδοτήσει κεφαλαλγία ακόμα και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό, ενώ η διέγερση στο επίπεδο A1 της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης μπορεί να πυροδοτήσει ημικρανία. Το γεγονός αυτό πιθανόν οφείλεται στην κεντρική ευαισθητοποίηση του τριδυμοαυχενικού συμπλέγματος. Επίσης, πιθανόν σχετίζεται με την παρουσία ανατομικών παραλλαγών των ανώτερων αυχενικών ριζών. Αυτή η ποικιλομορφία στις ανώτερες αυχενικές ρίζες φαίνεται ότι επηρεάζει το φαινότυπο της ημικρανίας αλλά και την ανταπόκριση των διαφορετικών ασθενών σε τοπικές θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως ο αποκλεισμός ινιακού νεύρου. Συμπέρασμα αυτών των μελετών είναι ότι οι μεταβολές στη θαλαμική και τη θαλαμοφλοιώδη δραστηριότητα σε συνδυασμό με διαδικασίες κεντρικής και περιφερικής ευαισθητοποίησης που ενεργοποιούνται μέσω του τριδυμοαυχενικού συμπλέγματος παίζουν βασικό ρόλο στην εκδήλωση της αλλοδυνίας και στη διαφοροποιημένη αισθητική απάντηση που παρατηρείται στην ημικρανία^[30]. Η

διαπίστωση αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για φαρμακευτικές και νευροτροποποιητικές παρεμβάσεις όπως η διακρανιακή μαγνητική διέγερση.

Η προδιάθεση για την εμφάνιση ημικρανίας έχει γενετική βάση. Εντούτοις, μέχρι σήμερα δεν έχουν ταυτοποιηθεί συγκεκριμένα γονίδια εκτός από αυτά τα οποία σχετίζονται με τις σπάνιες μορφές οικογενούς ημιπληγικής ημικρανίας (FHM 1, FHM2, FHM3, FHM other loci) (πίνακας 2). Η οικογενής μορφή κληρονομείται με επικρατητική κληρονομικότητα και οφείλεται σε μεταλλάξεις σε 3 γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην μεταφορά ιόντων νατρίου, καλίου, ασβεστίου. Πρόκειται για μία διαυλοπάθεια, γιατί οι πρωτεΐνες αυτές λειτουργούν σαν δίαυλοι για τα ιόντα επηρεάζοντας τον τρόπο επικοινωνίας και διέγερσης των κυττάρων. Θεωρείται πως οι αλλαγές στον τρόπο επικοινωνίας των κυττάρων, η αυξημένη διεγερσιμότητά τους και η μείωση του ουδού πυροδότησης του φαινομένου της φλοιώδους μετακινούμενης καταστολής ευθύνονται για τις κρίσεις, τα συνοδά συμπτώματα αλλά και για την παρατεταμένη αύρα που χαρακτηρίζει την κληρονομική μορφή ημικρανίας.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, βέβαια, η ημικρανία δεν οφείλεται σε μεμονωμένο γονίδιο αλλά σε συνδυασμό γονιδίων που δρουν αθροιστικά και αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης κρίσεων. Έχουν βρεθεί 38 γονιδιωματικοί τόποι που σχετίζονται με την εμφάνιση ημικρανίας^[30]. Ο μεγάλος αριθμός των γονιδιακών τόπων σε συνδυασμό με την λειτουργική ποικιλομορφία τους καταδεικνύει τη πολυπλοκότητα του ρόλου του γονιδιώματος στην πρόκληση της ημικρανίας. Πιθανόν, η νόσος είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλαπλών γονιδίων και επιγενετικών παραγόντων (εικόνα 1). Η σύνθετη αλληλεπίδραση του γονιδιώματος με βιολογικούς μηχανισμούς θα μπορούσε να είναι η απάντηση στην στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση της ημικρανίας για συγκεκριμένο ασθενή. Η προσέγγιση αυτή είναι αντικείμενο μελέτης της Ιατρικής Ακριβείας (PM).

Εφαρμογή της Ιατρικής Ακριβείας (Precision Medicine) στη διαχείριση και
Θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ημικρανία

Διαταραχή	Σύμπτωμα – κλινικές εκδηλώσεις	γονίδια	Μεταλλάξεις - μηχανισμοί
Οικογενής ημιπληγική ημικρανία (FHM)	Ημικρανία, οπτικές διαταραχές, κινητική αδυναμία(ημιπληγία, αταξία, νυσταγμός), αισθητικό έλλειμμα (π.χ υπαισθησία), δυσαρθρία (δυσφασία, αφασία), άλλα νευρολογικά συμπτώματα (σύγχυση, κρίσεις 'Ε', απώλεια μνήμης, κώμα)	CACNA1A ATRIA 2 SCNIA	Μετάλλαξη με αντικατάσταση αμινοξέως, ↑εισροής Ca ⁺⁺ προσυναπτικά, συνέπεια επίδρασης διεγερτικού νευροδιαβιβαστή. Μετάλλαξη με αντικατάσταση αμινοξέος, μερική ή ολική απώλεια λειτουργικότητας, ↑K ⁺ στη συναπτική σχισμή και νευρωνική υπεραντιδραστικότητα συνεπεία διέγερσης από το γλουταμινικό Εξαιρετικά σύνθετο φάσμα μεταλλάξεων. Οι βιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς, εντούτοις οι μεταλλάξεις οφείλονται σε ↓ της αναστολής μετάδοσης σήματος
Μενδελιανή ημικρανία με αύρα	Τυπική ημικρανία με αύρα	KCNK18	Μετάλλαξη με μετατόπιση πλαισίου στους διαύλους K ⁺ TRESK. Επικρατεί αρνητική επίδραση λόγω της εναλλακτικής μετάφρασης του γονιδίου TRESK, η οποία υποβαθμίζει τους διαύλους K ⁺ TREK1 και TREK2
Επεισοδιακή αταξία τύπου 2 (EA2)	Ημικρανία, νυσταγμός, μυϊκή αδυναμία, παραισθησία, προοδευτική παρεγκεφαλιδική αταξία (αστάθεια), ίλιγγος	CACNA1A	Μετάλλαξη μειωμένης λειτουργικότητας οδηγεί σε μείωση της λειτουργίας των διαύλων και ↓του ενδοκυττάριου Ca ⁺⁺ . Ο μηχανισμός πρόκλησης της EA2 παραμένει ασαφής.

Πίνακας 2: Σχετιζόμενες με ημικρανία μονογονιδιακές νευρολογικές και αγγειακές διαταραχές, αιτιολογικά γονίδια και μηχανισμοί μεταλλάξεων.

Διαταραχή	Συμπτώματα/ κλινικά ευρήματα	Γονίδιο	Μετάλλαξη και μηχανισμοί
Νωτιοπαρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 6 (SCA 6)	Ημικρανία, παρεγκεφαλιδική ατροφία, δυσαρθρία, νυσταγμός, προοδευτική παρεγκεφαλιδική αταξία, αισθητική νευροπάθεια	CACNA1A	Επέκταση της πολυγλουταμινικής τριπλέτας CAG στην κατάληξη COOH της πρωτεΐνης CACNA1A. Τοξική αύξηση της λειτουργικότητας, η οποία επηρεάζει την λειτουργία των διαύλων. Επιλεκτική εκφύλιση των παρεγκεφαλιδικών κυττάρων Purkinje.
Οικογενές σύνδρομο πρώιμης αφύπνισης (FASPS) 2	Διαταραχή του κερκάρδιου ρυθμού (πρώιμη αφύπνιση και διαταραχή του ύπνου – αφύπνισης), ημικρανία με αύρα	CSNK1D	Μετάλλαξη με μερική μείωση της λειτουργικότητας. Η κινάση της καζεΐνης 1δ φωσφορυλιώνει την πρωτεΐνη PER2 και την GJA1/connexin 43, μια πρωτεΐνη σύναψης αστροκυττάρων και γενετικός τόπος ημικρανίας κατά GWAS.
Σύνδρομο ROSAH	Οφθαλμική διαταραχή (αμφιβληστροειδική δυστροφία, οίδημα οπτικού ν., φλεγμονή), σπληνομεγαλία, ανιδρωσία, ημικρανία	ALPK1	Πιθανή μετάλλαξη αυξημένης λειτουργικότητας. Πιθανόν επηρεάζει την οπτική ακτινοβολία. Δεν είναι σαφής η αιτιολογία της ημικρανίας, ωστόσο η δράση της κινάσης μπορεί να επηρεάζει την λειτουργία του CGRP.

Πίνακας 2: Σχετιζόμενες με ημικρανία μονογονιδιακές νευρολογικές και αγγειακές διαταραχές, αιτιολογικά γονίδια και μηχανισμοί μεταλλάξεων.

Εφαρμογή της Ιατρικής Ακριβείας (Precision Medicine) στη διαχείριση και

Διαταραχή	Συμπτώματα/ κλινικά ευρήματα	Θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ημικρανία Γονίδιο	Μεταλλάξη και μηχανισμοί
Σύνδρομα παροξυσμικής δυσκινησίας	Σύντομα και επαναλαμβανόμενα επεισόδια ακούσιων κινήσεων (μπορεί να προκληθούν από εκούσιες κινήσεις, καφέ, αλκοόλ, έντονη συναισθηματική φόρτιση ή άσκηση. Συνοδά μπορεί να παρουσιάζει ημιπληγική ημικρανία.	PRRT2	Μετάλλαξη με αντικατάσταση αμινοξέος ή με απώλεια λειτουργικότητας που οδηγεί σε ↑προσυναπτικής απελευθέρωσης φυσαλίδων και διέγερση μετάδοσης, πιθανό ρυθμιστικό γονίδιο ημιπληγικής ημικρανίας.
		PNKD	Μετάλλαξη με αντικατάσταση αμινοξέος επηρεάζει την πρωτεϊνική θραύση και σταθερότητα. Το γονίδιο PNKD επιδρά με την ενεργή συναπτική ζώνη πρωτεϊνών και η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη είναι λιγότερο αποτελεσματική στην αναστολή εξωκύττωσης, με συνέπεια ↑ απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή.
		SLC1A3	Φάσμα μεταλλάξεων FHM3 αυξημένης πολυπλοκότητας, με βιολογικούς μηχανισμούς που παραμένουν ασαφείς. Οι μεταλλάξεις έχουν ως αποτέλεσμα της μείωσης της ανασταλτικής μετάδοσης και αύξηση της διεγερτικής μετάδοσης.

Πίνακας 2: Σχετιζόμενες με ημικρανία μονογονιδιακές νευρολογικές και αγγειακές διαταραχές, αιτιολογικά γονίδια και μηχανισμοί μεταλλάξεων.

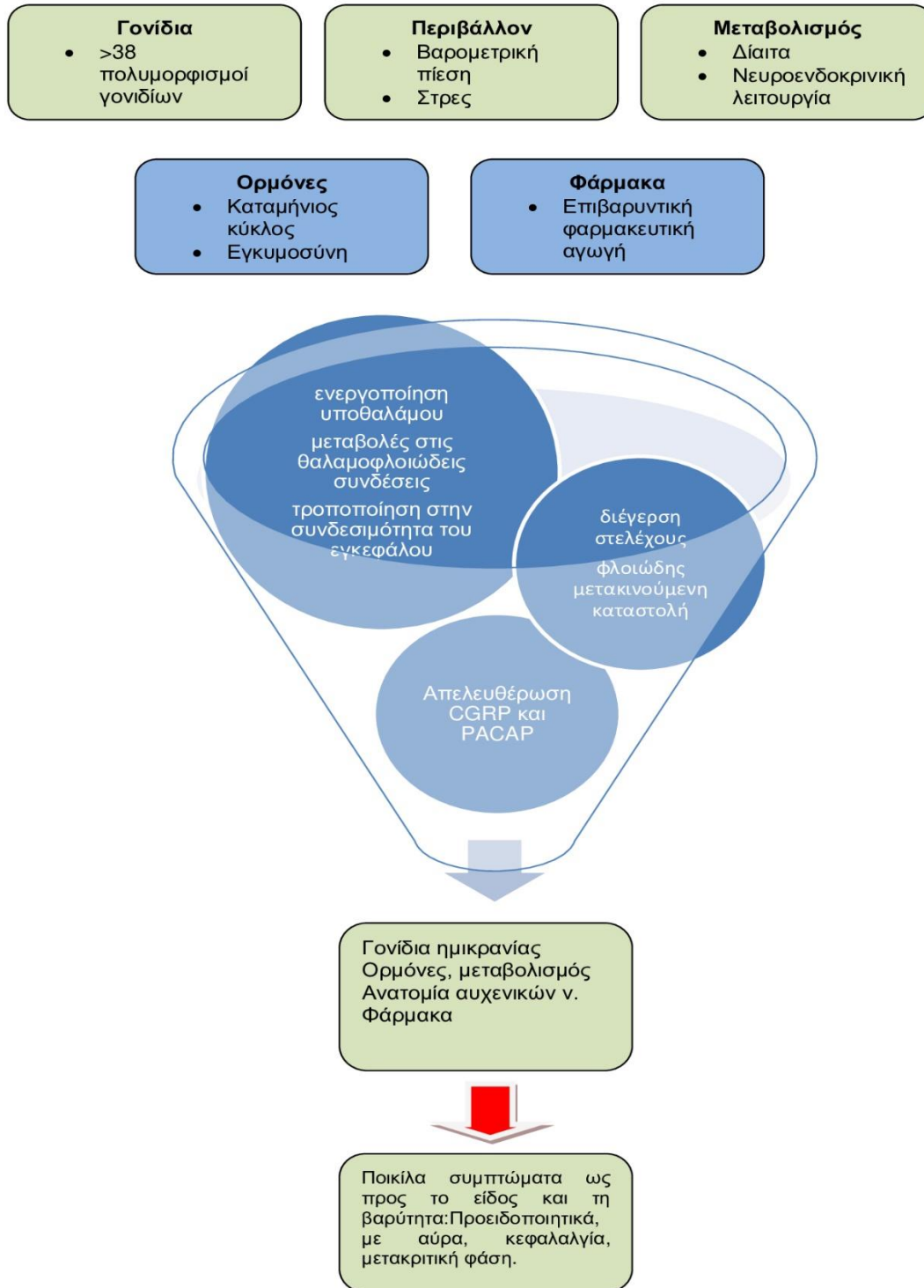
Διαταραχή	Συμπτώματα/ κλινικά ευρήματα	Γονίδιο	Μετάλλαξη και μηχανισμοί
Εγκεφαλική αυτοσωματική επικρατητική αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (CADASIL)	ΑΕΕ πρώιμης εμφάνισης. Διαταραχές γνωσιακές (άνοια, ψυχιατρικές διαταραχές που ποικίλουν από διαταραχές προσωπικότητας έως σοβαρή κατάθλιψη, κόμα, σύγχυση), δυσαρθρία, αφασία, ημιπληγία, ημικρανία με αύρα, κρίσεις 'Ε', νόσος μικρών αγγείων (πορευκεφαλία, λευκοδυστροφία)	NOTCH3	Συνήθως μεταλλάξεις υψηλής λειτουργικότητας με υπόλειμμα κυστεΐνης που οδηγούν στην συσσώρευση τοξικής πρωτεΐνης NOTCH3 και στην προοδευτική καταστροφή νευρικών και αιμοφόρων αγγείων.
COL4A1/A2 Διαταραχές	Οπτικές διαταραχές (καταρράκτης, σύνδρομο Axenfeld-Rieger, αμφιβληστροειδική διαταραχή). Συστηματικές διαταραχές (σύνδρομο Raynaud, αρρυθμίες, αιμολυτική αναιμία, μυϊκές κράμπες, νεφρική δυσλειτουργία, ημικρανία με/χωρίς αύρα)	COL4A1 COL4A2	Συνήθως μεταλλάξεις με αντικατάσταση αμινοξέος, των υπολειμμάτων γλυκίνης στην αλληλουχία Gly-x-y του πεδίου τριπλής ελίωσης του κολλαγόνου, που μειώνει το συγκρότημα ετεροτριμερών κολλαγόνου IV. Μερικές περικοπές μεταλλάξεων οδηγούν σε απλοποιητική ανεπάρκεια.

Διαταραχή	Συμπτώματα/ κλινικά ευρήματα	Γονίδιο	Μετάλλαξη και μηχανισμοί
Αμφιβληστροειδική αγγειοπάθεια με εγκεφαλική λευκοδυστροφία (RVCL)	Αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια, απώλεια όρασης, μικροέμφρακτα, εγκεφαλική λευκοδυστροφία, γνωσιακές διαταραχές (π.χ κατάθλιψη, κρίσεις 'Ε', έκπτωση μνήμης), Ημικρανία (κυρίως χωρίς αύρα), ήπια νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία, σύνδρομο Raynaud και αιμορραγίες γαστρεντερικού περιστασιακά.	TREX1	Περικοπή του τερματικού C του TREX1 στην εξωνοκλεάση 3'-5', που έχει ως συνέπεια την εσφαλμένη τοποθέτηση εντός του κυττάρου, προκαλώντας δυσλειτουργία της ολιγοσακχαροτρανσφεράσης (OST) και απελευθέρωσης ελεύθερων γλυκανών και πιθανή διαταραχή γλυκοζυλίωσης.

Πίνακας 2: Σχετιζόμενες με ημικρανία μονογονιδιακές νευρολογικές και αγγειακές διαταραχές, αιτιολογικά γονίδια και μηχανισμοί μεταλλάξεων.

Εφαρμογή της Ιατρικής Ακριβείας (Precision Medicine) στη διαχείριση και
Θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ημικρανία

Εμπλεκόμενοι παράγοντες και μηχανισμοί ενός επεισοδίου ημικρανίας



Εικόνα 1: Εμπλεκόμενοι παράγοντες και μηχανισμοί ενός επεισοδίου ημικρανίας

A.3 ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ

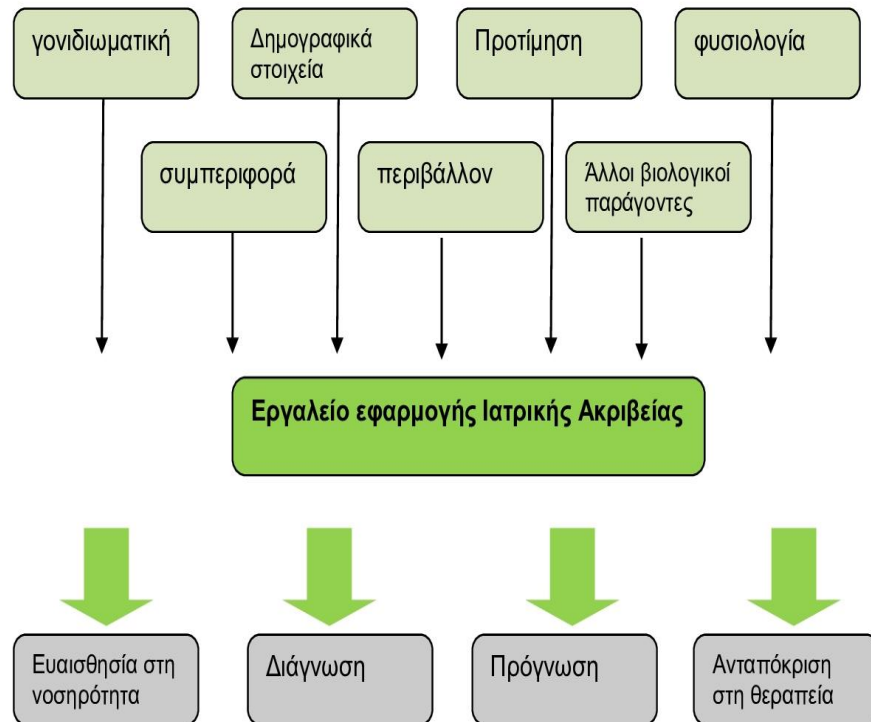
Η Ιατρική Ακρίβειας (PM) είναι μία αναδυόμενη προσέγγιση στην πρόληψη και την θεραπεία ασθενειών που λαμβάνει υπόψιν το περιβάλλον, τον ατομικό τρόπο ζωής, την παρουσία γενετικών παραλλαγών καθώς και την μεταξύ τους αλληλεπίδραση. Με βάση τον νέο αυτό τρόπο προσέγγισης των ασθενειών, οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να διαχειριστούν τους ασθενείς τους με μεγαλύτερη ακρίβεια, μπορούν να επιλέξουν την σωστή θεραπεία και την κατάλληλη στρατηγική πρόληψης δεδομένου ότι οι υγειονομικές παρεμβάσεις μπορούν να προσαρμοστούν σε ομάδες ασθενών με βάση τη νόσο, διαγνωστικές ή προγνωστικές παραμέτρους και την ανταπόκριση στην θεραπεία^[31]. Εξ' ορισμού η PM δεν περιορίζεται στην βασισμένη στη φαρμακογενετική και φαρμακογονιδιωματική προσέγγιση. Πρόκειται για τη στοχευμένη ιατρική και την προσαρμογή αυτής στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Αυτό προϋποθέτει την ύπαρξη μοναδικού φαρμάκου για κάθε ασθενή αλλά και την ταξινόμηση των ασθενών κατά ομάδες που ανταποκρίνονται για παράδειγμα σε μία συγκεκριμένη θεραπεία ή παρουσιάζουν μεγαλύτερη επιβάρυνση μίας νόσου. Η PM διαφέρει ριζικά από την προσέγγιση του "one size fits all" όπου οι στρατηγικές θεραπείας και πρόληψης βασίζονται στις ανάγκες του μέσου ασθενούς, χωρίς να λαμβάνονται υπόψιν οι διαφορές που παρουσιάζουν μεταξύ τους οι ασθενείς που πάσχουν από την ίδια νόσο. Δεν θα πρέπει να συγχέεται με την Προσωποποιημένη Ιατρική (Personalised Medicine), σύμφωνα με την οποία πρέπει να υπάρχει εξατομίκευση της προσέγγισης για κάθε ασθενή. Η PM στοχεύει στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών μίας νόσου και στην μετάβαση από το ερευνητικό πεδίο στην κλίνη του ασθενούς (from bench to bedside), προκειμένου να εξασφαλιστεί το μέγιστο θεραπευτικό όφελος με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και το μικρότερο δυνατό κόστος.

Παρόλο που πρόκειται για μία νέα προσέγγιση, η ιδέα της Ιατρικής Ακρίβειας στοιχειοθετείται από την εποχή του Sir Archibald Edwin Garrod (1857-1963) ο οποίος πρώτος αναγνώρισε τη σημασία του περιβάλλοντος στην κλινική εκδήλωση εγγενών σφαλμάτων του μεταβολισμού (IEMs). Οι βάσεις τίθενται στις αρχές της δεκαετίας του '80 όπου πραγματώνεται η χαρτογράφηση των πρώτων γονιδίων, ενώ την τελευταία δεκαετία παρατηρούμε μεγάλη πρόοδο των βιοιατρικών επιστημών και της έρευνας προς την κατεύθυνση αυτή. Το 2003 ολοκληρώνεται η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, ενώ το 2014 η Μεγάλη Βρετανία θέτει σε εφαρμογή το 100K Genome Project με την αλληλούχιση 100000 γονιδιωμάτων ασθενών

καταχωρημένων στο Εθνικό Σύστημα Υγείας (NHS) της Μεγάλης Βρετανίας, με σκοπό την ανεύρεση βιοδεικτών σχετικών με καρκίνο ή σπάνια γενετικά νοσήματα^[32]. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε ένα σημαντικό βήμα για την ενσωμάτωση νέων πληροφοριών από το γονιδίωμα στη πρόγνωση και τη θεραπευτική προσέγγιση μίας νόσου. Ο όρος Ιατρική Ακριβείας (PM) χρησιμοποιείται για πρώτη φορά το 2011 σε μία αναφορά της Αμερικανικής Ακαδημίας Επιστημών προκειμένου να τεθούν οι βάσεις για μία νέα ταξινόμηση των ασθενειών υπό το πρίσμα της μοριακής τους βιολογίας. Το 2015 ο πρόεδρος των ΗΠΑ, Μπαράκ Ομπάμα, ανακοινώνει την εφαρμογή ενός προγράμματος Ιατρικής Ακριβείας, κόστους 215 εκατομμυρίων δολαρίων, με σκοπό να μελετηθεί η γονιδιωματική αλληλουχία ενός εκατομμυρίου ατόμων. Τα δεδομένα αυτά συμβάλλουν στην ανάπτυξη θεραπειών ακριβείας προκειμένου να μεγιστοποιηθεί το όφελος για τον ασθενή. Ο πρόεδρος των ΗΠΑ με τον όρο PM περιέγραψε τη προσαρμοσμένη ιατρική περίθαλψη στις ανάγκες και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς^[33].

Η Ιατρική Ακριβείας συγκεντρώνει πληροφορίες από το γονιδίωμα, τις πρωτεΐνες και το περιβάλλον του ατόμου, προκειμένου να εξασφαλιστεί η μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια στη πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία της εκάστοτε νόσου (εικόνα 2). Πρόκειται δηλαδή για την ιατρική η οποία δίνει τη δυνατότητα να προσφέρουμε το σωστό φάρμακο στον σωστό ασθενή στην σωστή δόση^[34]. Για να τεθεί σε εφαρμογή αυτός ο τρόπος προσέγγισης απαιτείται συνεργασία ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων, ερευνητών αλλά και η ενεργός συμμετοχή των ίδιων των ασθενών. Μέσα στην επόμενη δεκαετία αναμένεται να παρουσιάσουν μεγάλη ανάπτυξη τα πεδία-κλειδιά στην εφαρμογή της PM, τα οποία είναι οι σύνθετοι αλγόριθμοι, τα health apps και τα τεστ βασισμένα στα «-omics»^[31]. Με την προϋπόθεση ότι το κόστος των σύγχρονων τεστ θα μειωθεί και οι νέες στοχευμένες θεραπείες θα είναι προσβάσιμες από το σύνολο των ασθενών, το όφελος θα είναι μεγάλο. Οι σύνθετοι αλγόριθμοι και τα health apps θα κάνουν χρήση τεχνητής νοημοσύνης (AI) και μεγάλων βάσεων δεδομένων, προκειμένου να εφαρμοστούν όλες οι πτυχές της υγειονομικής περίθαλψης στην εκάστοτε υποκατηγορία ασθενών ή σε ένα συγκεκριμένο ασθενή, με τελικό στόχο την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση. Σε αυτές τις εφαρμογές έρχεται να προστεθεί και η CRISPR (Σύμπλεγμα μικρών παλινδρομικών αλληλουχιών τακτικής χωροκατανομής), η τεχνολογία που μπορεί να «ψαλιδίζει» τα γονιδιώματα σε συγκεκριμένα σημεία και με μεγάλη ακρίβεια, ως άλλο ένα πεδίο-κλειδί της PM. Είναι εμφανές, λοιπόν, ότι αλλάζει ο τρόπος προσέγγισης των ασθενών και των ασθενειών με την Ιατρική Ακριβείας να βρίσκεται στο επίκεντρο των αλλαγών. Τα Συστήματα Υγείας ανά τον κόσμο θα χρειαστεί να προσαρμοστούν σε αυτές τις αλλαγές

προκειμένου να αξιοποιήσουν τις νέες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις με στόχο το μέγιστο δυνατό όφελος με το μικρότερο δυνατό κόστος.



Εικόνα 2: Ιατρική Ακριβείας (Precision Medicine)

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B1. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ημικρανία είναι μία πρωτοπαθής κεφαλαλγία νευροαγγειακής φύσης, της οποίας οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αποτελούν πεδίο έρευνας μέχρι σήμερα. Αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες αναπηρίας στον γενικό πληθυσμό και σε πολλές περιπτώσεις δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς, με αντίκτυπο σε ατομικό και κοινωνικό επίπεδο. Η φλοιώδης μετακινούμενη καταστολή, η ενεργοποίηση του τριδυμοαγγειακού συστήματος, νευρωνικά συστήματα όπως το γλουταμινεργικό, το ντοπαμινεργικό, το GABA-εργικό και το σεροτονινεργικό θεωρείται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση τόσο της αύρας όσο και του πόνου της ημικρανίας. Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει και το ρόλο του γονιδιώματος σαν μέρος της πολύπλοκης αυτής παθοφυσιολογίας. Μερικές μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) αποκαλύπτουν γονίδια που εμπλέκονται στον μηχανισμό της ημικρανίας, ενώ άλλες επικεντρώνονται σε οδούς που σχετίζονται με νευροδιαβιβαστές. Κατά συνέπεια, γονίδια που επηρεάζουν τη σύνθεση και τη δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών πιθανόν σχετίζονται με τον μηχανισμό της ημικρανίας. Με την ταχεία ανάπτυξη της γενετικής και της τεχνολογίας η πρόληψη και η θεραπεία της νόσου εισέρχεται στην εποχή της Ιατρικής Ακριβείας (PM).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι αφενός η εξοικείωση και καλύτερη κατανόηση της νέας οντότητας της Ιατρικής Ακριβείας (PM), και αφετέρου η εφαρμογή των αρχών της στην διαχείριση των ασθενών με ημικρανία. Βασική αρχή της PM είναι η αξιοποίηση πληροφοριών από το γονιδίωμα (genomics), τις πρωτεΐνες (proteomics) και το περιβάλλον ενός ατόμου για τη διάγνωση, τη πρόληψη και τη θεραπεία ασθενειών. Με δεδομένη αυτή την αρχή θα μελετηθούν τα γονίδια και οι πρωτεΐνες που έχουν σχετιστεί με την ημικρανία, καθώς και ο ρόλος τους ως βιοδεικτών στη πρόγνωση και τη διάγνωση της χρόνιας αυτής νόσου. Τέλος, θα γίνει εκτενής αναφορά και μελέτη των θεραπευτικών οδηγιών και των αρχών που διέπουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ημικρανίας. Στόχος είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότερης προσέγγισης με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά, την μορφή της νόσου και την πορεία της, τις ιδιαιτερότητες και τις ανάγκες του ασθενούς καθώς και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και την ανταπόκριση στην θεραπεία.

B2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε βασίστηκε στην αναζήτηση δημοσιεύσεων στην αγγλική γλώσσα από το PubMed (MEDLINE). Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις- κλειδιά 'Precision Medicine', 'Migraine', 'genome', 'biomarkers', 'neuropeptides', 'genetics', 'therapy' και συνδυασμοί αυτών μέχρι την ημερομηνία 04/2021. Τα άρθρα που προέκυψαν από την αναζήτηση, επιλέχθηκαν με βάση την σχετικότητα με το θέμα και την ημερομηνία δημοσίευσής τους. Η σχετικότητα με το θέμα αξιολογήθηκε βάσει τίτλου και βάσει περίληψης (abstract). Τα άρθρα που προέκυψαν αξιολογήθηκαν βάσει ημερομηνίας δημοσίευσης. Τελικά, επιλέχθηκαν 57 άρθρα, από τα οποία τα περισσότερα έχουν δημοσιευτεί την τελευταία δεκαετία, αποδεικνύοντας το αυξημένο ενδιαφέρον των μελετητών για την Ιατρική Ακριβείας και την εφαρμογή των αρχών της στην διαχείριση της ημικρανίας.

B.3 ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ (GENOMICS) ΚΑΙ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Η ημικρανία παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με το γονιδίωμα. Επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν την συχνή παρουσία της νόσου σε οικογένειες ενώ η συχνότητα σε μονοζυγωτικά δίδυμα είναι περίπου 1,5 με 2 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη διζυγωτικών διδύμων^[35]. Έχει παρατηρηθεί ότι η ημικρανία με αύρα παρουσιάζει μεγαλύτερη επίπτωση σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό, γεγονός που υποστηρίζει την αυξημένη συσχέτιση αυτού του τύπου ημικρανίας με γονίδια. Επίσης, κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες, αναδεικνύουν μία ισχυρή συσχέτιση της ημικρανίας με το γυναικείο φύλο, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία γονιδίων σχετιζομένων με την καταμήνιο ημικρανία. Μοριακές και επιδημιολογικές μελέτες αποκαλύπτουν πως το γονίδιο του υποδοχέα οιστρογόνου 1 (ESR1) που εδράζεται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 6q25.1, παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την ημικρανία. Το ESR1 εντοπίζεται σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου και εμπλέκεται στην ρύθμιση αρκετών λειτουργιών όπως την ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με την σύνθεση του γλουταμινικού, της σεροτονίνης και του CGRP και τον έλεγχο του αγγειακού τόνου μέσω ρύθμισης της απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου (NO). Το γονίδιο του υποδοχέα της προγεστερόνης (PGR) το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 11q22, κωδικοποιεί έναν υποδοχέα στεροειδών που μεσολαβεί στην δράση της προγεστερόνης. Έχει διαπιστωθεί ότι ο πολυμορφισμός PROGINS PRG

προκαλεί μία καθυστέρηση στην εμφάνιση του ημικρανικού επεισοδίου πιθανόν μέσω μείωσης της διεγερσιμότητας του εγκεφάλου. Το γονίδιο της αναγωγής του μεθυλενο-τετραϋδροφυλλικού οξέος (MTHFR) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικού επεισοδίου σε ασθενείς με ημικρανία με αύρα. Η παρουσία αυτού του γονιδίου, είτε της ομόζυγης C677T είτε της ετερόζυγης A1298C μορφής, προκαλεί μείωση της δράσης του MTHFR και αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ημικρανίας.

Η πλειονότητα των περιπτώσεων ημικρανίας είναι πολυγονιδιακές, οφείλονται σε πολλαπλές παραλλαγές του DNA οι οποίες σε αλληλεπίδραση με το περιβάλλον σχετίζονται με την έκφραση των συμπτωμάτων της νόσου. Ωστόσο, υπάρχουν και σπάνια μονογονιδιακά σύνδρομα (η FHM λ.χ.), στα οποία έστω και μία μετάλλαξη στο DNA μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση της νόσου. Έχουν γίνει αρκετές μελέτες για την αναγνώριση και την κατανόηση των γονιδίων που εμπλέκονται στις μονογονιδιακές και πολυγονιδιακές μορφές ημικρανίας^[36].

Οι μονογονιδιακές μορφές ξεκίνησαν να αποκρυπτογραφούνται με τεχνικές χαρτογράφησης γενετικών δεικτών και αλληλουχιών υποψήφιων γονιδίων (CGAS), ωστόσο με τη νέα μέθοδο Αλληλούχισης DNA Νέας Γενιάς (Next Generation Sequencing – NGS) έχει επιταχυνθεί η διαδικασία αναγνώρισης σχετιζόμενων γονιδίων και παραλλαγών. Έτσι, είναι γνωστές αρκετές σπάνιες μονογονιδιακές μορφές ημικρανίας όπως η οικογενής και σποραδική ημιπληγική ημικρανία και η οικογενής μορφή που κληρονομείται με μενδελιανό τρόπο, καθώς και μορφές μονογονιδιακών και αγγειακών διαταραχών που αλληλοεπικαλύπτονται. Τέτοιες είναι κάποιες μορφές επεισοδιακής αταξίας, παροξυσμικών κινητικών διαταραχών και το σύνδρομο CADASIL (Εγκεφαλική Αυτοσωμική Επικρατητική Αρτηριοπάθεια με Υποφλοιώδη Έμφρακτα και Λευκοεγκεφαλοπάθεια) (πίνακας 2). Η ημιπληγική ημικρανία , ίσως η καλύτερα μελετημένη μονογονιδιακή μορφή, είναι σπάνιος τύπος ημικρανίας με αύρα που χαρακτηρίζεται από επεισόδια ημιπάρεσης συνοδευόμενα από οπτικές ή αισθητικές διαταραχές ή διαταραχές του λόγου. Σπανιότερα, μπορεί να παρατηρηθούν επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, απώλεια μνήμης ή κώμα. Συνήθως, οι ασθενείς αναρρώνουν πλήρως μετά από ένα τέτοιο επεισόδιο, αν και σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να καθυστερήσει η ανάρρωση για εβδομάδες ή περισσότερο ή να παραμείνει μόνιμη αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις ένα μικρό τραύμα κεφαλής μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο. Το γεγονός ότι οι εκλυτικοί παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν ένα επεισόδιο ημικρανίας σε ασθενείς με FHM είναι κοινός με αυτούς της τυπικής ημικρανίας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η FHM εντάσσεται στο φάσμα των ημικρανικών διαταραχών. Η διάγνωση της οικογενούς μορφής (FHM) μπορεί να τεθεί όταν υπάρχει τουλάχιστον ένας 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού συγγενής με FHM. Κληρονομείται με

αυτοσωματικό τρόπο και θεωρείται μονογονιδιακή νόσος. Τα υπεύθυνα γονίδια που έχουν ταυτοποιηθεί είναι τα CACNA1A, ATP1A2, SCN1A που κατηγοριοποιούν τη νόσο σε FHM1, FHM2, FHM3 αντίστοιχα. Σπανιότερα, έχουν παρατηρηθεί παθολογικές παραλλαγές και σε άλλα γονίδια όπως τα PRRT2, PNKD, SLC2A1, SLC1A3, SLC4A4 δημιουργώντας σύνδρομο ημιπληγικής ημικρανίας με αλληλεπικαλυπτόμενα συμπτώματα. Μεταλλάξεις στα PRRT2 και PNKD συνήθως εκδηλώνονται με παροξυσμικά σύνδρομο κινητικών διαταραχών όπως η παροξυσμική κινησιογενής και μη κινησιογενής δυσκινησία, η εξαρτώμενη από την άσκηση δυσκινησία και σύνδρομο παιδικής επιληψίας. Η συσχέτιση αυτών των γονιδίων με την ημιπληγική ημικρανία είναι πολύπλοκη λόγω κλινικής ετερογένειας και πλειοτροπίας των φαινοτύπων, και φαίνεται πως έχουν ρυθμιστικό ρόλο. Δεδομένα από αλληλούχιση όλων των εξονίων του γονιδιώματος (WES) και από NGS (Αλληλούχιση DNA Νέας Γενιάς) σε ασθενείς με HM χωρίς μεταλλάξεις στα CACNA1, ATP1A2 και SCN1A υποστηρίζουν ότι μεταλλάξεις σε όλα αυτά τα γονίδια είναι σπάνιες και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η πιθανότητα μοριακής διάγνωσης HM χωρίς τις κύριες μεταλλάξεις^[36]. Άλλη κλινική οντότητα που παρουσιάζει αλληλεπικαλυπτόμενο φαινότυπο με την τυπική ημικρανία με αύρα (MA), όπως αποκαλύφθηκε από τη μελέτη δύο μεγάλων ανεξάρτητων γενεαλογικών δέντρων, είναι το οικογενές σύνδρομο προηγμένης φάσης ύπνου (Familial advanced sleep phase syndrome, FASPS)^[36]. Το σύνδρομο FASPS οφείλεται σε μεταλλάξεις, και συγκεκριμένα στην μετάλλαξη CSNK1D, της πρωτεϊνικής κινάσης της καζεΐνης 1δ (CK1δ), κεντρικού ρυθμιστή του κικκάδιου ρυθμού. Οι ασθενείς με FASPS παρουσιάζουν σοβαρή διαταραχή του κύκλου ύπνου-αφύπνισης και του κικκάδιου ρυθμού εν γένει. Μελέτη σε πειραματόζωα που έφεραν τη διαγονιδιακή μετάλλαξη CK1δ-T44A παρουσίασαν μειωμένη ουδό στον πόνο, μετά από πρόκληση ημικρανίας με νιτρογλυκερίνη, αλλά και πρόωμη εμφάνιση CSD^[36]. Αν και ο ρόλος του CK1δ μένει να αποσαφηνιστεί πλήρως, είναι ήδη γνωστό ότι είναι μια κινάση σερίνης- θρεϊονίνης, η οποία φωσφορυλιώνει όχι μόνο τη πρωτεΐνη του κικκάδιου ρυθμού PER2, αλλά και άλλες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην αποστολή σημάτων στον εγκέφαλο. Βασικό ρόλο στην σχέση του FASPS με την ημικρανία πιθανόν έχει ο υποθάλαμος μέσω της δράσης του στη ρύθμιση του στρες και στη πυροδότηση ημικρανίας. Σχετικά με το σύνδρομο CADASIL, το οποίο κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατητικό τύπο, οι μισοί περίπου ασθενείς παρουσιάζουν ημικρανία με αύρα η οποία είναι συχνά το πρώτο σύμπτωμα της νόσου^[35]. Άλλα συμπτώματα είναι η εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην μέση ηλικία, γνωσιακές διαταραχές και απάθεια. Το σύνδρομο αυτό οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο Notch3, το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 19 και κωδικοποιεί έναν διαμεμβρανικό υποδοχέα που εκφράζεται κυρίως στα λεία μυϊκά

κύτταρα των αρτηριών. Η νόσος προσβάλλει κυρίως τα μικρά αιμοφόρα αγγεία της λευκής ουσίας του εγκεφάλου. Άλλη νόσος μικρών αγγείων στην οποία η ημικρανία με αύρα ή χωρίς είναι προέχων σύμπτωμα είναι η αμφιβληστροειδική αγγειοπάθεια με εγκεφαλική λευκοεγκεφαλοπάθεια και συστηματικές εκδηλώσεις (RVCL-S) η οποία οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο TREX1. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο οι αγγειακές αυτές διαταραχές χαρακτηρίζονται από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ημικρανίας δεν είναι ακόμα κατανοητός, ωστόσο φαίνεται ότι κάποια γονίδια που εκφράζονται σε αγγειακές νόσους σχετίζονται και με την εμφάνιση ημικρανίας. Η συσχέτιση αυτή διαπιστώνεται και στις πολυγονιδιακές μορφές ημικρανίας τόσο μέσα από επιδημιολογικές μελέτες όσο και με την βοήθεια μελετών συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS)^[36].

Αν και οι περισσότερες μονογονιδιακές ημικρανικές διαταραχές παρουσιάζουν ακραίο φαινότυπο ημικρανίας με αύρα και επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την καθημερινότητα των ασθενών, είναι εξαιρετικά σπάνιες. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ημικρανίας είναι πολυγονιδιακές. Πρόκειται δηλαδή για σύνθετες διαταραχές για τις οποίες ευθύνονται αρκετές παραλλαγές γονιδίων, κάθε μία από τις οποίες έχει μεμονωμένα μικρή επίδραση. Η ευαισθησία τους αυξάνεται από τις μεταξύ τους συσχετίσεις, αλλά και από την αλληλεπίδραση τους με το περιβάλλον και τον τρόπο ζωής του εκάστοτε ασθενούς. Η αποκάλυψη γονιδίων και γενετικών τόπων που σχετίζονται με την ημικρανία απαιτεί διαφορετική προσέγγιση από αυτήν των μενδελιανών νοσημάτων. Το ενδιαφέρον σήμερα στρέφεται στην μελέτη των SNPs (μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί). Σχετικά με τις πολυγονιδιακές μορφές, οι μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) αποκάλυψαν αρκετούς γενετικούς παράγοντες και οδούς. Οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν μία πιο αμερόληπτη και ελεύθερη bias μέθοδο για τον εντοπισμό SNPs και πιθανών γονιδίων που εμπλέκονται στην ημικρανία, βοηθώντας έτσι αρκετά στη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου. Σε κάθε GWAS αρκετές εκατοντάδες χιλιάδες έως εκατομμύρια SNPs, σχεδόν ομοιόμορφα κατανεμημένοι σε ολόκληρο το γονιδίωμα, δοκιμάζονται για συσχέτιση με μία νόσο όπως η ημικρανία. Αυτό πραγματοποιείται με αξιολόγηση των διαφορών που προκύπτουν στην συχνότητα παρουσίας αλληλόμορφων γονιδίων μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Στην πιο πρόσφατη GWAS που πραγματοποιήθηκε για την ημικρανία, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 59674 περιπτώσεις ασθενών και 316078 μάρτυρες, ταυτοποιήθηκαν πάνω από 38 απομακρυσμένες γενετικές περιοχές που σχετίζονται με την ημικρανία^[35]. Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης αποκάλυψαν συσχετίσεις της ημικρανίας με νευρωνικές και αγγειακές οδούς, με μεταλλοπρωτεϊνάσες και με οδούς του πόνου. Διαπιστώθηκαν 7 γενετικοί τόποι οι οποίοι συνδέονται με την

ημικρανία χωρίς αύρα (TSPAN2, TRPM8, PHACTR1, FHL5, ASTN2, FGF6 και LRP1) και κανένας για την ημικρανία με αύρα. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει την διαπίστωση ότι τα δύο τρίτα των ασθενών με ημικρανία δεν παρουσιάζουν αύρα. Πιθανόν οφείλεται στο ότι η ημικρανία με αύρα μάλλον προσδιορίζεται από πολλαπλά σπάνια αλληλία τα οποία δεν απομονώνονται με την GWAS. Για τον προσδιορισμό σπανιότερων πολυμορφισμών ίσως να είναι καταλληλότερη προσέγγιση η χρήση της NGS, κάτι που δεν έχει ακόμα εφαρμοστεί^[35].

Ως επί το πλείστον, η γνώση που έχουμε σήμερα για την γενετική της ημικρανίας οφείλεται στη μελέτη των μονογονιδιακών συνδρόμων τα οποία αναδεικνύουν τον ρόλο της νευρομεταβίβασης και των αγγειακών διεργασιών στην παθοφυσιολογία της νόσου. Το γεγονός ότι το γενετικό φορτίο βρέθηκε να είναι αξιοσημείωτα μεγαλύτερο στην ημιπληγική ημικρανία και στην ημικρανία με αύρα τονίζει την παρουσία φάσματος ημικρανικών διαταραχών. Με την αύξηση του αριθμού των εξεταζόμενων ασθενών και τη μελέτη σπανιότερων πολυμορφισμών με την χρήση νέας γενιάς μεθόδων αλληλούχισης του DNA, αναμένεται να αποκτήσουμε μεγαλύτερη γνώση για την γενετική αρχιτεκτονική της ημικρανίας.

B.4. ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ (PROTEOMICS) ΚΑΙ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Η ημικρανία είναι μια σύνθετη διαταραχή στην οποία εμπλέκεται η συμμετοχή γενετικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον και τον τρόπο ζωής των ασθενών. Η πρωτεωμική (proteomics) μελετά σε μεγάλη κλίμακα την έκφραση και τη λειτουργία του πρωτεώματος, δηλαδή των πρωτεϊνών οι οποίες παράγονται από το γονιδίωμα ενός οργανισμού. Η μελέτη αυτή, σε συνδυασμό με τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα, βοηθά στη καλύτερη κατανόηση και διαχείριση της νόσου. Είναι γνωστό ότι διαφορετικοί ασθενείς μπορεί να αντιδράσουν με διαφορετικό τρόπο κατά τη λήψη της ίδιας φαρμακευτικής ουσίας, με μηχανισμό που δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως. Γνωρίζουμε, επίσης, ότι ενώ το γονιδίωμα παραμένει σταθερό, το πρωτέωμα μεταβάλλεται συνεχώς λόγω της αλληλεπίδρασης του γονιδιώματος με το περιβάλλον. Κατά συνέπεια, είναι αρκετά εύστοχη η προσπάθεια μελέτης μίας πολυπαραγοντικής νόσου, όπως η ημικρανία, με τη βοήθεια του πρωτεώματος.

Με την αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος το 2003 (Human Genome Project) έγινε κατανοητό ότι η πολυπλοκότητα του ανθρώπινου οργανισμού σχετίζεται περισσότερο με το σύνθετο πρωτέωμα παρά με το σύνθετο γονιδίωμα^[37]. Με τον όρο πρωτεωμική χαρακτηρίζουμε το σύνολο των εξειδικευμένων τεχνικών, στις οποίες περιλαμβάνονται η ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων, η φασματομετρία μάζας

και η βιο-πληροφορική, με σκοπό τον διαχωρισμό, το χαρακτηρισμό και την ποσοτικοποίηση πρωτεϊνών. Οι διαθέσιμες πληροφορίες από το γονιδίωμα μπορούν πλέον να μεταφραστούν σε πρωτέωμα, καθιστώντας έτσι την ανακάλυψη νέων βιοδεικτών μία νέα πραγματικότητα. Η τεχνολογία της πρωτεωμικής έχει τη δυνατότητα να εντοπίζει χιλιάδες πρωτεΐνες και πεπτίδια σε σύνθετους ιστούς και βιολογικά υγρά όπως το πλάσμα, ο ορός και τα ούρα. Ένα νέο πεδίο εφαρμογής αυτής της τεχνολογίας είναι η μελέτη της τοξικότητας φαρμάκων, σε βαθμό που αποτελεί ξεχωριστή κατηγορία, το τοξικοπρωτέωμα. Η τοξική δράση μίας φαρμακευτικής ουσίας αποτελεί μείζων πρόβλημα στην διαχείριση μίας νόσου. Έτσι, η πρώιμη ανίχνευσή της παρέχει μεγάλο όφελος στον ασθενή, προστατεύοντάς τον από περαιτέρω εμφάνιση ανεπιθύμητων δράσεων και επιπλοκών.

Στη βιβλιογραφία περιγράφονται δύο μεγάλες πρωτεωμικές μελέτες στις οποίες γίνεται ανάλυση του πρωτεώματος στα ούρα ασθενών με κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών (ΜΟΗ), με σκοπό να διαπιστωθούν διαφορές στις εκκρινόμενες πρωτεΐνες και τη πιθανή νεφροτοξικότητα που μπορούν να προκαλέσουν τα αντιημικρανικά φάρμακα^[38,39]. Συγκρίνοντας το πρωτεωμικό προφίλ των ασθενών και των μαρτύρων, διαπιστώθηκε αξιοσημείωτη διαφορά στην έκφραση πρωτεϊνών, ειδικά στην ομάδα που λάμβανε ΜΣΑΦ στην οποία διαπιστώθηκε υπερέκφραση πρωτεϊνών που σχετίζονται με ποικίλες μορφές νεφρικής δυσλειτουργίας. Πρόκειται για τις ουρομοντουλίνη (UROM), άλφα-1-μικροσφαιρίνη (ΑΜΒΡ), ψευδάργυρος-άλφα-2-γλυκοπρωτεΐνη (ΖΑΖΓ), κυστατίνη C (CΥΤC), ανοσοσφαιρίνη Ig-K αλύσου (ΙGΚC). Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στην συσχέτιση πρωτεϊνών ούρων, στους ασθενείς με ΜΟΗ, με ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με το υπό κατάχρηση αντιημικρανικό φάρμακο. Η πρωτεΐνη 1 τροποποίησης της δραστηριότητας του υποδοχέα (RAMP1) διαδραματίζει ρόλο κλειδί στην δράση του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP). Αλλαγές στην έκφραση του RAMP1 μπορεί να επηρεάσουν την ευαισθησία των κυττάρων στο CGRP. Πιθανή μεθυλίωση του DNA στο γονίδιο του RAMP1 μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ημικρανίας σε γυναίκες. Ισχυρή συσχέτιση με το CGRP έχει και το μονοξείδιο του αζώτου (NO), το οποίο έχει αγγειοδιασταλτική δράση. Η ενδοθηλιακή απελευθέρωση του NO ρυθμίζεται από την συνθετάση 3 του NO (NOS3). Το γονίδιο της NOS3 εδράζεται στο χρωμόσωμα 7 και αποτελείται από 26 εξόνια. Το γονίδιο αυτό έχει αρκετούς πολυμορφισμούς, εκ των οποίων ο Glu298Asp στο εξόνιο 7 είναι ο μοναδικός μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός που οδηγεί σε αντικατάσταση αμινοξέος (από γλουταμινικό σε ασπαρτικό οξύ στη θέση 298). Σε όλους τους γονότυπους του NOS3 η χρήση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών φάνηκε να μειώνει τη συχνότητα των επεισοδίων ημικρανίας.

Η πρωτεωμική έδωσε νέες πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αναλγητικών φαρμάκων, όπως την ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία αλλά και αιμορραγίες από το γαστρεντερικό. Προκειμένου να διαγνωστεί έγκαιρα η νεφροτοξικότητα από κατάχρηση αναλγητικών, έχει προταθεί τα τελευταία χρόνια η πρωτεωμική μελέτη μίας ευρείας γκάμας ενζύμων των ούρων, ως πρώιμοι βιοδείκτες.

B.5. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Την τελευταία δεκαετία έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στην μελέτη της ημικρανίας με την ενσωμάτωση των omics στην παθοφυσιολογία της. Οι διερεύνηση του γονιδιώματος και του πρωτεώματος μπορεί να οδηγήσει στην αποκάλυψη στοχευμένων βιοχημικών βιοδεικτών όχι μόνο για την διάγνωση της νόσου αλλά και για την επιλογή κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου και ίσως και για τη παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Το πεδίο έρευνας σχετικά με τους βιοδείκτες διευρύνεται με γρήγορους ρυθμούς. Έχουν ήδη αποκαλυφθεί πολλά υποσχόμενοι βιοδείκτες για την νόσο Parkinson, Alzheimer, την ναρκοληψία κ.α. Σχετικά με την ημικρανία, είναι υπό διερεύνηση ο ρόλος διαφόρων νευροπεπτιδίων, κυτοκινών, λιποκινών, αγγειακών δεικτών, γονιδίων και μοριακών δεικτών.

Το πεπτιδίο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP) εμφανίζεται ως ο πιο υποσχόμενος διαγνωστικός και θεραπευτικός υποψήφιος βιοδείκτης καθώς τα επίπεδα στο πλάσμα είναι αυξημένα κατά τη διάρκεια μιας κρίσης ημικρανίας και μειώνονται μετά από επιτυχημένη θεραπεία. Το CGRP είναι ένα νευροπεπτιδίο που αποτελείται από 37 αμινοξέα. Εκφράζεται περίπου στο 50% των τριδυμικών C ινών, ειδικότερα σε αυτές που βρίσκονται ενδοκρανιακά. Παλαιότερες μελέτες αποκάλυψαν ότι η εξωγενής χορήγηση CGRP σε πειραματόζωα προκάλεσε συμπτώματα ημικρανίας ενώ τα επίπεδά του μειώθηκαν μετά από έκθεση σε τριπτάνες^[40]. Οι ασθενείς που πάσχουν από ημικρανία φαίνεται πως έχουν αυξημένη ευαισθησία στο CGRP, πιθανόν λόγω διαφορετικής έκφρασης της πρωτεΐνης RAMP1 που τροποποιεί τη δράση του υποδοχέα του CGRP. Το πεπτιδίο εντοπίστηκε σε δύο ισομορφές, την α και την β, οι οποίες έχουν την ικανότητα να προκαλούν αγγειοδιαστολή και αποκοκκίωση των ιστιοκυττάρων κυρίως στο τριδυμοαγγειακό δίκτυο, εντοπίζονται στις ίνες C και Αδ των κλάδων του τριδύμου, στο γαστρεντερικό σωλήνα, στον νωτιαίο μυελό, στην καρδιά και στα αγγεία οδηγώντας πιθανόν σε κεντρική και περιφερική

ευαισθητοποίηση. Τα επίπεδα του στο πλάσμα, το σάλιο και το ENY, βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με CM, τόσο κατά την φάση του πόνου όσο και στην μεσοκρική περίοδο, συγκριτικά με αυτά ασθενών με EM ή ατόμων χωρίς ιστορικό ημικρανίας. Η μέτρηση του CGRP στα δάκρυα είναι μία αποτελεσματική και μη παρεμβατική μέθοδος διαπίστωσης αυξημένων τιμών κατά την μεσοκρική περίοδο αλλά και κατά την φάση της κρίσης ενός ημικρανικού επεισοδίου, όπως αποδεικνύεται από πρόσφατη μελέτη^[41]. Η ίδια μελέτη αποδεικνύει την μείωση των επιπέδων του πεπτιδίου μετά την λήψη φαρμακευτικής αγωγής οξείας φάσης (τριπτάνες, ΜΣΑΦ) για την αντιμετώπιση της ημικρανίας^[41]. Έτσι, η συγκέντρωση του CGRP στο περιφερικό αίμα θα μπορούσε να αποτελέσει έναν εξειδικευμένο και ευαίσθητο βιοδείκτη για την χρόνια ημικρανία σε ασθενή με πιθανό ιστορικό. Εντούτοις, δεν έχει ακόμα αποδειχθεί αν τα αυξημένα επίπεδα του CGRP είναι αποτέλεσμα διέγερσης του τριδυμοαγγειακού συστήματος ή αυξάνονται σε κάθε περίπτωση χρόνιου πόνου ή χρόνιας κεφαλαλγίας. Επιπρόσθετα, η χρήση του πεπτιδίου ως βιοδείκτη περιορίζεται από τη μεγάλη διαπροσωπική μεταβλητότητα. Τα επίπεδα του πεπτιδίου στο περιφερικό αίμα ασθενών με CM, σε ένα ποσοστό 30%, ήταν συγκρίσιμα με αυτά υγιών μαρτύρων. Αυτό θα μπορούσε, βέβαια, να αποδοθεί στο γεγονός ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς έπασχαν από κάποιο άλλο είδος κεφαλαλγίας που εμφάνιζε ομοιότητες με την χρόνια ημικρανία. Προκαταρκτικά δεδομένα μελετών δείχνουν ότι τα επίπεδα του CGRP δεν αυξάνονται σε χρόνια κεφαλαλγία τάσης, αυχενογενή κεφαλαλγία ή σε ινομυαλγία. Είναι, βέβαια, πιθανό το CGRP να μην είναι το μοναδικό νευροπεπτίδιο που εμπλέκεται στους μηχανισμούς πρόκλησης πόνου σε ασθενείς με ημικρανία.

Εκτός από το CGRP στα σώματα των κυττάρων του τριδύμου έχουν απομονωθεί και άλλα νευροπεπτίδια όπως η ουσία P, η νευροκινίνη A, η αμυλίνη και η χολοκυστοκινίνη 8. Ο ρόλος της ουσίας P και της νευροκινίνης A δεν φαίνεται να έχουν μελετηθεί στην CM. Η ουσία P φαίνεται πως παίζει βασικό ρόλο στις διαδικασίες κεντρικής και περιφερικής ευαισθητοποίησης. Η 13-πρεπρωταχικινίνη, υπεύθυνη για την δημιουργία της ουσίας P, μπορεί να διασπαστεί διαφορετικά και να δημιουργήσει ένα δεκαπεπτίδιο με παρόμοιο προφίλ δράσης και εντόπισης στο τριδυμικό σύστημα με την ουσία P, την νευροκινίνη A. Αποκλεισμός της ουσίας P, αν και εμποδίζει την εξαγγείωση πλάσματος, δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην πρόληψη της ημικρανίας. Τα αποτελέσματα μελετών για την χρήση της ως βιοδείκτη της ημικρανίας είναι αντιφατικά. Η αμυλίνη είναι ένα πεπτίδιο με 37 αμινοξέα που σχετίζεται δομικά με το CGRP και εμφανίζει αγγειοδιασταλτικές και αλγαισθητικές ιδιότητες. Πρόσφατη μελέτη ανέδειξε αυξημένα επίπεδα αμυλίνης στο περιφερικό αίμα ασθενών κατά τη

μεσοκριτική φάση της ημικρανίας^[14], γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει στη χρήση του ως βιοδείκτη για την συγκεκριμένη νόσο.

Στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας, εκτός από τα πεπτιδία που απομονώθηκαν στο τριδύμο νεύρο, πιθανόν παίζει ρόλο και η ενεργοποίηση του ενδοκράνιου παρασυμπαθητικού σκέλους του τριδυμοαγγειακού συστήματος. Η συμμετοχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος, γίνεται σαφής και από τα γενικά (έμετος, ναυτία, διάρροια και πολυουρία) και τα τοπικά (δακρύρροια, ρινική συμφόρηση, ερυθρότητα επιπεφυκότα) συμπτώματα ενός επεισοδίου ημικρανίας. Πρόσφατη μελέτη αναδεικνύει την παρουσία τουλάχιστον ενός τέτοιου συμπτώματος στο 80% των γυναικών με χρόνια ημικρανία, κατά την διάρκεια ενός επεισοδίου^[43]. Είναι γνωστή εδώ και αρκετά έτη η αύξηση του εντερικού αγγειοδραστικού πολυπεπτιδίου (VIP) κατά τη διάρκεια μίας κρίσης αθροιστικής κεφαλαλγίας, σαν αποτέλεσμα της διέγερσης του παρασυμπαθητικού συστήματος. Μελέτες έχουν δείξει αύξηση του VIP και κατά τη διάρκεια μίας κρίσης ημικρανίας, ίδια σε ασθενείς με CM^[42], αλλά όχι τόσο αξιοσημείωτη όσο αυτή του CGRP. Πιθανόν, η αύξηση του VIP σχετίζεται με το βαθμό εκδήλωσης συμπτωμάτων από το αυτόνομο, λόγω της διέγερσης του ενδοκράνιου παρασυμπαθητικού συστήματος, ωστόσο τα στοιχεία αυτά βασίζονται σε μικρό αριθμό μελετών. Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν και τον ρόλο του PACAP στη παθοφυσιολογία της ημικρανίας^[42]. Το πεπτιδίο αυτό κωδικοποιείται από το γονίδιο ADCYAP1, το οποίο εκφράζει δύο ισομορφές του πεπτιδίου, μία με 27 και μία με 38 αμινοξέα. Εντοπίζεται στο ενδοκράνιο παρασυμπαθητικό σύστημα και στα γάγγλια του τριδύμου γι' αυτό και έγχυση PACAP μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα ημικρανίας και διαστολή της μέσης μηνιγγικής αρτηρίας τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με ημικρανία. Ωστόσο, αν και υπάρχουν δεδομένα που αποδεικνύουν τον ρόλο του PACAP στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας, σε αντίθεση με το CGRP και το VIP, τα επίπεδα του PACAP, όπως έχουν μελετηθεί με τεχνικές ELISA, δεν φαίνεται να αποτελούν χρήσιμο βιοδείκτη για την ημικρανία. Χρειάζονται, βέβαια, περισσότερες μελέτες για να καταλήξουμε σε ασφαλές συμπέρασμα.

Στα νευρογλοιακά κύτταρα του τριδύμου, και συγκεκριμένα στο τριδυμικό γάγγλιο, έχει εντοπιστεί η S100B. Πρόκειται για μία πρωτεΐνη που συνδέεται με ασβέστιο, εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα των νευρογλοιακών κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος και απελευθερώνεται σε απάντηση στη φλεγμονή. Τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τον ρόλο της S100B στην ημικρανία παραμένουν αμφιλεγόμενα. Η πρώτη μελέτη του πεπτιδίου στην CM δεν ανέδειξε διαφορά στα επίπεδα του S100B συγκριτικά με αυτά των υγιών μαρτύρων^[44].

Αντικείμενο μελέτης αποτελεί και η συσχέτιση της ημικρανίας με την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Παραμένει, βέβαια, ασαφές, εάν η συσχέτιση αυτή είναι αιτιολογική ή το αντίθετο, εάν δηλαδή η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι αποτέλεσμα της ημικρανίας. Η πιθανή σχέση μεταξύ αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αλλά και ορισμένων μη αθηρωματικών αγγειακών συμβαμάτων με την ημικρανία υποστηρίζει τον ρόλο της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας. Περιορισμένος αριθμός μελετών περιγράφει μία θετική συσχέτιση της χρόνιας ημικρανίας με ορισμένους μοριακούς βιοδείκτες αγγειακής φλεγμονής, όπως η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, το ινωδογόνο, ο διαλυτός ασθενής επαγωγέας νέκρωσης των όγκων sTWEAK και η πεντραξίνη-3 (PTX3). Η PTX3 είναι τμήμα της μεγάλης οικογένειας των πεντραξινών που δρουν σαν φλεγμονώδεις γλυκοπρωτεΐνες οξείας φάσης. Αυτές οι μελέτες αναδεικνύουν αυξημένα επίπεδα PTX3 και sTWEAK σε ασθενείς με CM γεγονός που θα μπορούσε να ενισχύσει την χρησιμότητά τους ως βιοδείκτες για την ημικρανία. Επιπλέον, υψηλά επίπεδα PTX3 στο πλάσμα φαίνεται ότι σχετίζονται με καλύτερη απάντηση σε θεραπεία με OnabotulinumtoxinA (OnabotA)^[45].

Από την ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων προκύπτει ότι η κλινική χρησιμότητα του CGRP αλλά και άλλων βιοδεικτών βρίσκεται ακόμα σε πρώιμο στάδιο. Εκτός από τους παραπάνω βιοχημικούς βιοδείκτες, η έρευνα απομόνωσης βιοδεικτών σχετικών με την διάγνωση και την προσέγγιση της ημικρανίας χρησιμοποιεί δεδομένα απεικονιστικών και νευροφυσιολογικών μελετών.

Οι προσπάθειες ανάπτυξης απεικονιστικών βιοδεικτών χρησιμοποιούν δεδομένα απεικόνισης του εγκεφάλου με MRI και fMRI. Από αυτά τα δεδομένα, φαίνεται πως ο εγκεφαλος των ασθενών με CM, παρουσιάζει δομικές και λειτουργικές διαφορές από αυτόν των ασθενών με EM ή των υγείων μαρτύρων. Για παράδειγμα, η λειτουργική απεικόνιση ασθενών με ημικρανία, αποκάλυψε διέγερση αρκετών περιοχών του εγκεφάλου κατά την διάρκεια ενός επεισοδίου. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με CM η ενεργοποίηση του υποθαλάμου ήταν εντονότερη μετά από διέγερση του τριδυμοαγγειακού συστήματος συγκρινόμενη με αυτήν ασθενών με EM. Άλλες μελέτες απεικόνισης ασθενών με ημικρανία, αποκαλύπτουν ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μικρότερο όγκο φαιάς ουσίας και λεπτότερο φλοιό στις περιοχές που σχετίζονται με τον πόνο και την επεξεργασία της όρασης και υπάρχει αρνητική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων με την συχνότητα των επεισοδίων ημικρανίας. Σε μελέτη απεικόνισης με MRI ασθενών με CM με ιστορικό κατάχρησης αναλγητικών, ο βασικός όγκος του κογχομετωπιαίου φλοιού προέβλεψε την ανταπόκριση στις διάφορες θεραπείες^[14]. Παρατηρήθηκε, επίσης, ότι ασθενείς με συχνά επεισόδια

ημικρανίας παρουσίαζαν εντονότερη ενεργοποίηση του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου τόσο πριν όσο και μετά τη θεραπεία. Τα ευρήματα του απεικονιστικού ελέγχου θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για την ανταπόκριση σε μία θεραπεία και να συμβάλλουν στην αύξηση της αποτελεσματικότητας του ελέγχου νέων θεραπειών. Ωστόσο, ένας τέτοιος βιοδείκτης είναι χρήσιμος μόνο εάν καταγράφει ή προβλέπει την ανταπόκριση στην θεραπεία νωρίτερα ή με μεγαλύτερη ακρίβεια συγκριτικά με κλινικούς δείκτες όπως η συχνότητα των επεισοδίων ή η ένταση του πόνου.

Στην μελέτη της παθοφυσιολογίας της ημικρανίας σημαντικό ρόλο φαίνεται πως διαδραματίζουν και δεδομένα από νευροφυσιολογικές δοκιμασίες. Ανάμεσα στους υποψήφιους νευροφυσιολογικούς βιοδείκτες, επικρατέστεροι είναι δείκτες κεντρικής ευαισθητοποίησης και συστήματος ελέγχου του πόνου. Τα νευροφυσιολογικά δεδομένα μπορεί να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να προβλεφθεί ένα επεισόδιο ημικρανίας. Το μοντέλο ταξινόμησης που χρησιμοποιεί ΗΕΓ ηρεμίας παρουσίασε μέση ακρίβεια πρόβλεψης της μεσοκριτικής και της προκριτικής φάσης της ημικρανίας στο 76%. Ομοίως, Οπτικά Προκλητά Δυναμικά σταθερής κατάστασης (VEP) διέγνωσαν προκριτική φάση στην EM με ακρίβεια 73%. Σε πρόσφατη εργασία, όπου χρησιμοποιήθηκαν Σωματοαισθητικά Προκλητά Δυναμικά (SSEP) σαν εργαλείο ταξινόμησης, οι ερευνητές πέτυχαν ακρίβεια στη διάκριση μεταξύ ημικρανικών ασθενών σε μεσοκριτική φάση ή σε φάση κρίσης έναντι υγιών μαρτύρων σε ποσοστό μεγαλύτερο του 88%, ενώ στη διάκριση ασθενών σε μεσοκριτική φάση έναντι αυτών σε φάση κρίσης η ακρίβεια ήταν άνω του 80%. Παρόλο που ο αριθμός των μελετών χρήσης των νευροφυσιολογικών δοκιμασιών ως βιοδεικτών είναι περιορισμένος, η ενσωμάτωση νέων αναλυτικών μεθόδων στην διάκριση των διαφόρων φάσεων ημικρανίας μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη την μετάπτωσης από την EM στην CM με αποτέλεσμα την πρωιμότερη έναρξη προφυλακτικής αγωγής.

Για τη βελτιστοποίηση της ακρίβειας των βιοδεικτών στην ημικρανία, τα μελλοντικά μοντέλα μελετών πρέπει να περιλαμβάνουν πολλούς τύπους δεδομένων, όπως αποτελέσματα δομικής και λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου, νευροφυσιολογικών δοκιμασιών, γενετικά προφίλ, δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, συμπτώματα, επίπεδα νευροπεπτιδίων, συνοσυρρότητες και ανταπόκριση στη θεραπεία. Ο ιδανικός βιοδείκτης δεν πρέπει μόνο να είναι ακριβής, αλλά είναι αναγκαίο να είναι εύκολος στη χρήση, οικονομικός και πρακτικός. Η απομόνωση και ανάπτυξη βιοδεικτών με αυτά τα χαρακτηριστικά, θα συνεισφέρει σε μεγάλο βαθμό στη διάγνωση της ημικρανίας, στη πρόγνωση και στην εκτίμηση της φαρμακευτικής

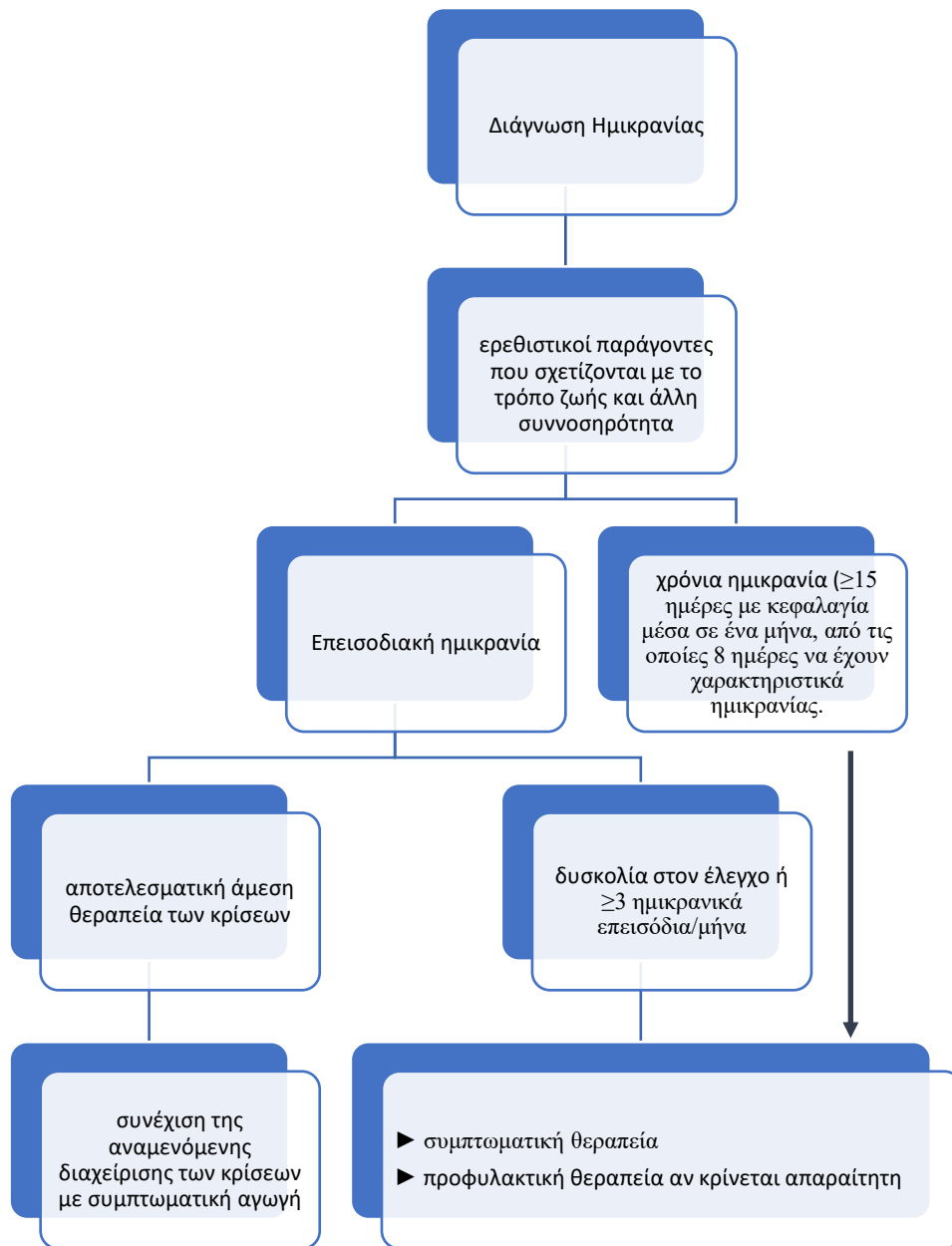
αγωγής, ώστε τελικά να επιτύχουμε την ολοκληρωμένη προσέγγιση της ημικρανίας με βάση τις αρχές της Ιατρικής Ακριβείας.

B.6 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

Η ημικρανία είναι υπεύθυνη για πολλές χαμένες ώρες καθημερινών δραστηριοτήτων. Πρώτο στάδιο αντιμετώπισης της νόσου είναι η τροποποίηση της καθημερινότητας με εντοπισμό των εκλυτικών παραγόντων που μπορούν να πυροδοτήσουν ένα επεισόδιο, αλλά και την παρουσία συνοδών επιβαρυντικών παραγόντων (εικόνα 3). Η φαρμακοθεραπεία στην ημικρανία έχει ένδειξη τόσο στην οξεία φάση όσο και προφυλακτικά, προκειμένου να μειωθούν σε συχνότητα και σε ένταση τα επεισόδια^[46]. Η ανάπτυξη και η εμφάνιση νέων φαρμάκων και συσκευών αλλά και η ανάπτυξη των '-omics' οδήγησε σε μεγάλη πρόοδο στην αντιμετώπιση της ημικρανίας. Λόγω του μεγάλου κόστους των νέων θεραπειών, η ενσωμάτωση τους στην συνταγογράφηση είναι ζωτικής σημασίας για τους ασθενείς.

B.6.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

Στόχος των συμπτωματικών θεραπειών είναι η μείωση του πόνου εντός 1-2 ωρών από την έναρξη του συμπτώματος, η γρήγορη αποκατάσταση της λειτουργικότητας του ασθενούς, η ελάχιστη δυνατή ανάγκη για επανάληψη της θεραπείας διάσωσης και οι ελάχιστες δυνατές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρόλη την αποτελεσματικότητά τους στη φάση του πόνου, η συνεισφορά τους στις υπόλοιπες φάσεις της ημικρανίας (πρόδρομα συμπτώματα και αύρα, μετακριτικά συμπτώματα) δεν είναι αξιοσημείωτη. Η συμπτωματική θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει άμεσα με την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ μερικοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν συνδυασμό θεραπειών. Τα συνήθη φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι η παρακεταμόλη, τα ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη), αντιεμετικά και οι τριπτάνες (πίνακας 3). Οι συστάσεις της Ελληνικής Εταιρίας Κεφαλαλγίας, οι οποίες εναρμονίζονται με τις συστάσεις της EHF, για την διαχείριση της οξείας φάσης περιλαμβάνουν την χορήγηση 1gr παρακεταμόλης ή ασπιρίνης σε ήπια έως μέτρια ένταση πόνου (VAS < 6/10) και ΜΣΑΦ ή τριπτάνες σε μέτρια έως μεγάλη ένταση πόνου (VAS>6/10).



Εικόνα 3: Αρχές της αντιμετώπισης της ημικρανίας (Migraine management, Bronwyn Jenkins, Oct 2020)

Ένα ποσοστό ασθενών που έλαβαν τριπτάνη μπορεί να παρουσιάσουν υποτροπή σε 24-48 ώρες. Εάν η λήψη τριπτάνης είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα στην μείωση του πόνου, μπορεί να επαναληφθεί. Εάν η αποτελεσματικότητά της ήταν περιορισμένη, συστήνεται συγχορήγηση τριπτάνης με ΜΣΑΦ. Στην περίπτωση που και η δεύτερη θεραπευτική προσέγγιση αποβεί αναποτελεσματική, τότε η σύσταση

είναι η χορήγηση υποδόριας σουματριπτάνης ή ΜΣΑΦ χορηγούμενα ως υπόθετα ή ενδομυϊκά. Σε ημικρανικό status συστήνεται ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών ή βαλπροϊκού ή συνδυασμού παρακεταμόλης και τραμαδόλης. Δεν συστήνεται η χορήγηση μορφίνης ή άλλων οπιοειδών. Σε περίπτωση σοβαρής ναυτίας ή/και εμέτων, η Αμερικανική Εταιρία Κεφαλαλγίας (AHS)^[47] συστήνει την αποφυγή per os λήψης φαρμάκων και χορήγηση σουματριπτάνης 3, 4 ή 6 mg υποδορίως, ενδορινικά ή εισπνεύσιμη και κετορολάκη ενδορινικά ή ενδομυϊκά. Για την ανακούφιση από τους εμέτους συστήνεται η χορήγηση διυδροεργοταμίνης υποδορίως ή ενδορινικά και προχλωροπεραζίνης σε υπόθετα. Προκειμένου να αποφευχθεί η κατάχρηση αναλγητικών, σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν συμπτωματική θεραπεία σε τακτική βάση, η AHS συστήνει τον περιορισμό της θεραπείας διάσωσης σε δύο ημέρες κεφαλαλγίας τη βδομάδα. Σε περίπτωση που αυτό δεν είναι εφικτό συστήνει την χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας. Σε ασθενείς οι οποίοι κάνουν κατάχρηση αναλγητικών, παρά την χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας, συστήνεται η κλιμάκωση της δόσης, αλλαγή ή προσθήκη επιπλέον προφυλακτικής θεραπείας, νευροδιέγερση, βιοσυμπεριφορική προσέγγιση.

Σχετικά με τις τριπτάνες (5HT₁ αγωνιστές), το γεγονός ότι η δράση τους είναι στοχευμένη στην ημικρανία, τις καθιστά θεραπεία πρώτης γραμμής για την μέσης βαρύτητας έως σοβαρή ημικρανία, ή στις περιπτώσεις που τα απλά αναλγητικά είναι αναποτελεσματικά. Ωστόσο, σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, η σύσταση είναι να αποφεύγονται λόγω της αγγειοσπαστικής τους δράσης. Έτσι, οι τριπτάνες και τα παράγωγα εργοταμίνης πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, περιφερική αγγειακή νόσο, αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση και άλλους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Ομοίως, και τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή γιατί μπορούν να προκαλέσουν αιμορραγίες από το γαστρεντερικό αλλά και καρδιαγγειακά συμβάματα.

Τελευταία, αναδύονται νέοι θεραπευτικοί παράγοντες με καινοτόμους μηχανισμούς δράσης οι οποίοι έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων. Πρόκειται για τα Gepants, τα οποία είναι μικρά μόρια ανταγωνιστών του υποδοχέα CGRP, το Ubrogepant και το Rimegepant, και τα Ditans, και συγκεκριμένα η Lasmiditan. Τα τελευταία είναι εκλεκτικοί αγωνιστές του υποδοχέα της σεροτονίνης (5HT_{1F}). Σε αντίθεση με τις τριπτάνες και τα παράγωγα εργοταμίνης, τα Ditans δεν προκαλούν αγγειοσύσπαση και δεν επηρεάζουν το καρωτιδικό σύστημα, ενώ δείχνουν καλή αποτελεσματικότητα σαν θεραπεία διάσωσης. Έτσι, σε αντίθεση με τις τριπτάνες θα μπορέσουν να χορηγηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Ασθενείς με αντένδειξη στην χρήση τριπτάνης, ή με κακή ανταπόκριση μετά από λήψη per os

τουλάχιστον 2 τριπτανών, όπως επιβεβαιώνεται από μία έγκυρη κλίμακα αξιολόγησης της αντιμετώπισης της συμπτωματικής φαρμακευτικής αγωγής (mTOQ, Migraine-ACT, PPMQ-R, FIS, PGIC) ή από τον κλινικό ιατρό μπορούν να επιλέξουν την λήψη ubrogepant, rimegepant ή lasmiditan ή μία συσκευή νευροδιέγερσης^[47].

Η νευροδιέγερση επιτυγχάνεται με μη παρεμβατικές συσκευές οι οποίες διεγείρουν το νευρικό σύστημα κεντρικά ή περιφερικά με εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος ή μαγνητικού πεδίου. Τέτοιες είναι η διακρανιακή μαγνητική διέγερση μονήρους παλμού και η ηλεκτρική διέγερση του τριδύμου τόσο για την οξεία φάση της ημικρανίας όσο και σαν προφύλαξη, και η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου (VNS) για την αντιμετώπιση της οξείας φάσης.

B.6.2. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ

Η χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας στην ημικρανία στόχο έχει να μειώσει την συχνότητα, την διάρκεια και την ένταση των επεισοδίων προκειμένου να μειωθεί η αναπηρία και ο ασθενής να καταστεί περισσότερο λειτουργικός. Μία επιτυχημένη προφυλακτική αγωγή βελτιώνει την ανταπόκριση στις συμπτωματικές θεραπείες, αποφεύγεται η κλιμάκωσή τους και επιτυγχάνεται μείωση της πιθανότητας μετάπτωσης της επεισοδιακής ημικρανίας σε χρόνια . Επιτυγχάνεται, έτσι, μείωση του συνολικού κόστους που σχετίζεται με τη θεραπεία της νόσου. Βελτιώνεται η ποιότητα ζωής των ασθενών, όπως επιβεβαιώνεται από τη κλίμακα αξιολόγησης της ποιότητας ζωής (HRQoL), ενώ μειώνεται το stress και η ψυχική επιβάρυνση που επιφέρει μία χρόνια νόσος όπως η ημικρανία. Η AHS συστήνει την έναρξη προφυλακτικής αγωγής στους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν επεισόδια κεφαλαλγίας που εμποδίζουν την καθημερινή δραστηριότητά τους παρά την λήψη συμπτωματικής θεραπείας, παρουσιάζουν συχνά επεισόδια (> 4 ημέρες κεφαλαλγίας τον μήνα) και εμφανίζουν ανένδειξη ή αποτυχία ή κατάχρηση συμπτωματικής αγωγής. Ως κατάχρηση συμπτωματικής αγωγής ορίζεται η λήψη τριπτανών, παραγώγων εργοταμίνης, οπιοειδών, συνδυασμών αναλγητικών για περισσότερες από 10 ημέρες τον μήνα και η λήψη μη οπιοειδών αναλγητικών, ακεταμινοφαίνης και ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης) για περισσότερες από 15 ημέρες τον μήνα.

Επιβεβαιωμένη αποτελεσματικότητα ¹	Πιθανή αποτελεσματικότητα
<p>Τριπτάνες</p> <p>Παράγωγα εργοταμίνης</p> <p>NSAIDs: ασπιρίνη, δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, ναπροξένη</p> <p>Οπιοειδή: βουτορφανόλη³</p> <p>Συνδυασμός θεραπειών</p>	<p>Εργοταμίνη και άλλες μορφές DHE (διυδροεργοταμίνη)</p> <p>NSAIDs: κετοπροφαίνη, IV και IM κετορολάκη, φλουρβιπροφαίνη</p> <p>IV μαγνήσιο¹</p> <p>Ενώσεις που περιέχουν Ισομεθεπτίνη</p> <p>Συνδυασμένη θεραπεία: κωδεΐνη/ακεταμινοφαίνη, τραμαδόλη/ακεταμινοφαίνη²</p> <p>Αντιεμετικά: προχλωροπεραζίνη, προμεθαζίνη, δροπεριδόλη, χλωροπρομαζίνη, μετοκλοπραμίδη</p>

¹ εξετάστε τη διακρανιακή μαγνητική διέγερση μονήρους παλμού, τη μη παρεμβατική διέγερση του πνευμονογαστρικού ή την ηλεκτρική διέγερση του τριδύμου νεύρου σε ασθενείς που προτιμούν μη φαρμακευτικές θεραπείες ή στους οποίους η φαρμακευτική αγωγή είναι αναποτελεσματική, μη ανεκτή ή αντενδείκνυται.

² στην ημικρανία με αύρα

³ η χρήση δεν συστήνεται

Πίνακας 3: Αξιολόγηση της συμπτωματικής φαρμακευτικής αντιμετώπισης της Ημικρανίας (The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. Headache. 2019)

Στα κριτήρια έναρξης προφυλακτικής αγωγής συμπεριλαμβάνονται και η παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών των συμπτωματικών θεραπειών καθώς και οι προτιμήσεις του ασθενούς⁽⁴⁷⁾. Συστήνεται, επίσης, η έναρξη προφυλακτικής αγωγής

σε ασθενείς με έντονα συμπτώματα ημικρανίας όπως σε ημικρανία με στελεχειαία αύρα και στην ημιπληγική ημικρανία. Είναι σημαντικό να διαφοροδιαγιγνώσκεται η επεισοδιακή από την χρόνια ημικρανία και από την ημικρανία που σχετίζεται με κατάχρηση αναλγητικών. Σύμφωνα με την IHS, η χρόνια ημικρανία χαρακτηρίζεται από κεφαλαλγία για περισσότερες από 15 ημέρες τον μήνα, εκ των οποίων τουλάχιστον οι 8 να πληρούν τα κριτήρια της ημικρανίας για περισσότερο από 3 μήνες. Η «υψηλής συχνότητας» επεισοδιακή ημικρανία χαρακτηρίζεται από κεφαλαλγία για 10-14 ημέρες τον μήνα, είναι υψηλού κινδύνου για μετάπτωση σε χρόνια και συνεπώς έχει απόλυτη ένδειξη για προφυλακτική αγωγή^[48]. Σύμφωνα με την Ελληνική Εταιρία Κεφαλαλγίας, είναι προτιμότερο η έναρξη της προφυλακτικής θεραπείας της ημικρανίας να μην εξαρτάται από τον αριθμό ημερών κεφαλαλγίας αλλά να λαμβάνονται υπόψιν οι προτιμήσεις και οι ιδιαιτερότητες του εκάστοτε ασθενούς. Η επιλογή του είδους της προφυλακτικής αγωγής γίνεται με βάση την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα του εκάστοτε φαρμάκου, την προηγούμενη εμπειρία, τις προτιμήσεις του ασθενούς, τον τύπο την ημικρανίας, συννοσηρότητες ενώ πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η πιθανότητα κύησης, η επιβεβαιωμένη κύηση και ο θηλασμός.

Η επιλογή καλά τεκμηριωμένων θεραπειών έχει μεγάλη σημασία για την επιτυχία της προφυλακτικής προσέγγισης στην ημικρανία. Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται οι καλύτερα τεκμηριωμένες προφυλακτικές θεραπείες, με βάση την αποτελεσματικότητά τους, σύμφωνα με την AHS. Σχετικά με την από του στόματος χορήγηση, καλύτερα τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα έχουν τα αντιεπιληπτικά φάρμακα βαλπροϊκό και τοπιραμάτη, οι beta-blockers μετοπρολόλη, προπρανολόλη και τιμολόλη, ο αναστολέας διαύλων Ca^{++} φλουναριζίνη και η φροβατριπτάνη (για την βραχυχρόνια προφυλακτική αντιμετώπιση της καταμήνιας ημικρανίας). Δεδομένης της αντένδειξης στην κύηση του βαλπροϊκού και της τοπιραμάτης, θα πρέπει να εξασφαλίζεται ο αποκλεισμός της πιθανότητας κύησης ή να επιλέγεται άλλη προφυλακτική αγωγή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Πιθανή αποτελεσματικότητα παρουσιάζουν τα αντικαταθλιπτικά αμιτρυπτίνη και βενλαφαξίνη, οι beta-blockers ατενολόλη και ναδολόλη και ο ειδικός ανταγωνιστής του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II καντεσαρτάνη. Σε περίπτωση μετάπτωσης της επεισοδιακής ημικρανίας σε χρόνια, η Ελληνική Εταιρία Κεφαλαλγίας δίνει μεγαλύτερη βαρύτητα στην χορήγηση βαλπροϊκού, τοπιραμάτης, φλουναριζίνης και βενλαφαξίνης

Επιβεβαιωμένη αποτελεσματικότητα ¹	Υψηλή πιθανότητα αποτελεσματικότητας ²	Πιθανή αποτελεσματικότητα ³
Αντιεπιληπτικά ⁴ (Βαλπροϊκό νάτριο ⁴ , Διβαλπροϊκό νάτριο ⁴ , Τοπιραμάτη ⁴)	Αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη, βενλαφαξίνη)	ΑΜΕΑ (Λισινοπρίλη)
Βήτα Αναστολείς (Μετοπρολόλη, Προπρανολόλη, Τιμολόλη)	Βήτα Αναστολείς (Ατενολόλη, Ναδολόλη)	Αγωνιστές α αδρενεργικών υποδοχέων(Κλονιδίνη, Γουανφασίνη)
Τριπτάνες (Φρονατριπτάνη ⁵)		Αντιεπιληπτικά (Καρβαμαζεπίνη)
Αλλαντική τοξίνη (botox)		Βήτα Αναστολείς (Νεμπιβολόλη, Πινδολόλη)
		Αντισταμινικά (Κυπροεπταδίνη)
		Ανταγωνιστές των υποδοχέων Αγγειοτασίνης II (Καντεσαρτάνη)

1. >2 Class I κλινικές δοκιμές σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά AAN
2. Μία Class I ή δύο Class II κλινικές δοκιμές σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά AAN
3. Μία Class II κλινική δοκιμή σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά AAN
4. Αντενδείκνυνται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός και εάν χρησιμοποιούν μέθοδο αντισύλληψης
5. Προφυλακτική θεραπεία βραχείας χορήγησης για την καταμηνία ημικρανία

Πίνακας 4: Φαρμακευτική θεραπεία με ενδείξεις αποτελεσματικότητας στην πρόληψη της ημικρανίας (προσαρμοσμένη από τον Silberstein et al, The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice, Headache, 2019)

Οι γενικές οδηγίες στην δοσολογία της από του στόματος προφυλακτικής αγωγής είναι η έναρξη από χαμηλή δόση και η σταδιακή τιτλοποίηση έως το επίπεδο

που παρατηρούμε ύφεση συμπτωμάτων, μείωση της ανοχής από τον ασθενή ή η δόση αντιστοιχεί στο maximum της συνιστώμενης ημερήσιας ποσότητας. Η αποτελεσματικότητα της από του στόματος προφυλακτικής αγωγής αξιολογείται μετά από 8-12 εβδομάδες από την έναρξη λήψης της αγωγής σε θεραπευτική δόση^[46]. Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί στην προφυλακτική θεραπεία μετά από 8-12 εβδομάδες, συστήνεται η αλλαγή θεραπείας. Σε περίπτωση που ανταποκριθεί μερικώς, η σύσταση είναι να συνεχίσει την αγωγή γιατί μπορεί να παρατηρηθεί περαιτέρω βελτίωση εντός 6 με 12 μηνών. Επιτυχημένη θεωρείται η προφυλακτική θεραπεία η οποία οδηγεί σε μείωση των ημερών κεφαλαλγίας στο 50%, αξιοσημείωτη μείωση της διάρκειας και της έντασης ενός επεισοδίου όπως περιγράφονται από τον ασθενή, καλύτερη ανταπόκριση στην συμπτωματική θεραπεία, μείωση των ημερών αναπηρίας και βελτίωση της λειτουργικότητας σε σημαντικούς τομείς της ζωής. Η IHS ορίζει ως επιτυχημένη την προφυλακτική θεραπεία όταν η μείωση των ημερών κεφαλαλγίας τον μήνα είναι μεγαλύτερη του 50% για ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία και άνω του 30% για ασθενείς με χρόνια ημικρανία, όπως διαπιστώνεται από το ημερολόγιο του ασθενούς και την κλινική παρατήρηση του εξειδικευμένου ιατρού, και επιβεβαιώνεται με ειδικές κλίμακες αξιολόγησης (Migraine Disability Assessment, Migraine Physical Function Impact Diary, Headache Impact Test)^[48]. Ο προτεινόμενος χρόνος εκτίμησης της αποτελεσματικότητας μίας προφυλακτικής θεραπείας, σύμφωνα με την IHS, είναι οι 3 μήνες με εξαίρεση τα αντι-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα και την Βοτουλινική Τοξίνη Α (ΒΤΑ) όπου είναι οι 6 μήνες, ενώ ο χρόνος επαναξιολόγησης μίας επιτυχημένης προφυλακτικής θεραπείας συστήνεται να είναι οι 12 μήνες. Μετά από 12 μήνες μπορεί να γίνει διακοπή για 4 με 5 μήνες και σε περίπτωση υποτροπής συστήνεται η επανέναρξη προφυλακτικής αγωγής για άλλους 12 μήνες. Η Ελληνική Εταιρία Κεφαλαλγίας, σε συμφωνία με την EHF, σε αποτυχία τουλάχιστον δύο per os προφυλακτικών θεραπειών σε ασθενή με υψηλής συχνότητας επεισοδιακή ημικρανία, συστήνει την χορήγηση αντι-CGRP μονοκλωνικών αντισωμάτων ή Βοτουλινική Τοξίνη Α (ΒΤΑ).

Η ΒΤΑ έχει λάβει ένδειξη για την χρόνια ημικρανία. Σύμφωνα με την EHF και την ΗΗΣ, συστήνεται η χορήγησή της σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία και σε ημικρανία με συνοδή κατάχρηση αναλγητικών, μετά από αποτυχία τουλάχιστον δύο προφυλακτικών θεραπειών και αφού έχει προηγηθεί απόσυρση της κατάχρησης αναλγητικών. Συστήνεται η χορήγησή της με βάση το πρωτόκολλο PREEMPT σύμφωνα με το οποίο γίνεται έγχυση της τοξίνης σε 31-39 σημεία, 5 IU ανά σημείο σε σύνολο 155 με 195 IU. Η χορήγηση επαναλαμβάνεται ανά τρεις μήνες οπότε και συμπληρώνεται ένας κύκλος θεραπείας. Θεωρούμε ότι η θεραπεία με ΒΤΑ έχει αποτύχει, εάν μετά από 3 κύκλους εγχύσεων, δηλαδή μετά από 9 μήνες θεραπείας, η

μείωση των ημερών κεφαλαλγίας ανά μήνα δεν ξεπερνά το 30% των ημερών κεφαλαλγίας του μήνα προ της έναρξης της θεραπείας. Σε περίπτωση ανταπόκρισης στην ΒΤΑ, συστήνεται η ολοκλήρωση της θεραπείας, εάν διαπιστώσουμε μετατροπή της χρόνιας ημικρανίας σε επεισοδιακή με μείωση την ημερών κεφαλαλγίας σε λιγότερο από 10 ημέρες τον μήνα για 3 διαδοχικούς μήνες. Η επαναξιολόγηση της θεραπείας και της πιθανότητας υποτροπής γίνεται μετά από 4 με 5 μήνες από την διακοπή. Πλεονέκτημα της θεραπείας με ΒΤΑ είναι η απουσία αλληλεπιδράσεων με άλλες φαρμακευτικές αγωγές και οι συστηματικές παρενέργειες. Ωστόσο, μετά την έγχυση μπορεί να παρατηρηθεί παροδική κεφαλαλγία, βλεφαρόπτωση ή ερυθρότητα στα σημεία της έγχυσης.

Τα αντί-CGRP μονοκλωνικά αντισώματα έχουν λάβει ένδειξη από τον FDA και τον EMA τόσο για την χρόνια όσο και για την επεισοδιακή ημικρανία. Είναι η πρώτη προφυλακτική θεραπεία για την ημικρανία που βασίζεται σε μηχανισμούς εξειδικευμένους για την νόσο. Πρόκειται για τα Eptinezumab (Vyapti™)^[49], Erenumab (Aimovig™)^[50], Fremanezumab (Ajovy™)^[51], Galcanezumab (Emgality™)^[52] (πίνακας 5).

Φαρμακευτική αγωγή	Στόχος	Χορήγηση	Διάστημα μεταξύ χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής	Status θεραπευτικής αγωγής
Erenumab (AMG-334)	Υποδοχέας	Υποδορίως	4 εβδομάδες	Έγκριση FDA, φάσης III κλινικές δοκιμές
Eptinezumab (ALD403)	Συνδετικό μόριο	Ενδοφλεβίως	12 εβδομάδες	Έγκριση FDA, φάσης III κλινικές δοκιμές
Fremanezumab (TEV-48125)	Συνδετικό μόριο	Υποδορίως	4 ή 12 εβδομάδες	Έγκριση FDA, φάσης III κλινικές δοκιμές
Galcanezumab (LY2951742)	Συνδετικό μόριο	Υποδορίως	4 εβδομάδες	Έγκριση FDA, φάσης III κλινικές δοκιμές

Πίνακας 5: Επισκόπηση των αντι- CGRP μονοκλωνικών αντισωμάτων με σειρά κατά στόχο και αλφαβητικά.

Ο EMA εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για την χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων με σύσταση χαμηλής έως υψηλής ποιότητας τεκμηρίωσης για την χρήση

τους στην επεισοδιακή ημικρανία και μέτριας έως υψηλής ποιότητας τεκμηρίωσης για την χρήση του Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab στην χρόνια ημικρανία^[53] (πίνακας 6).

Το Erenumab και το Fremanezumab είναι πλήρως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα IgG2, το Galcanezumab είναι ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4 και το Ertinezumab είναι ένα τέταρτο πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1. Το Erenumab ανταγωνίζεται τον υποδοχέα του CGRP, ενώ τα άλλα τρία αποκλείουν και τις δύο ισομορφές α και β του ίδιου του μορίου. Τα Erenumab (Aimovig™), Fremanezumab (Ajovy™) και Galcanezumab (Emgality™) χορηγούνται υποδόρια χωρίς να υπάρχει ανάγκη δόσης τιτλοποίησης, ενώ το Ertinezumab (Vyveti™) είναι το μοναδικό που χορηγείται ενδοφλέβια. Το Erenumab μπορεί να χορηγηθεί είτε στα 70 mg είτε στα 120 mg ανά μήνα και οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται είναι πόνος, οίδημα και ερυθρότητα στο σημείο της έγχυσης και δυσκοιλιότητα^[54], το Fremanezumab στα 225 mg και στα 675 mg ανά μήνα και ανά τρίμηνο αντίστοιχα με συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες ερύθημα και σκληρία στο σημείο της έγχυσης, δυσκοιλιότητα, άγχος και κατάθλιψη, ενώ το Galcanezumab χορηγείται στα 120 mg ανά μήνα μετά από μία δόση φόρτισης με 240 mg υποδορίως, με συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες κεφαλαλγία, ρινίτιδα, φαρυγγίτιδα, αιματουρία, διάρροια, δερματίτιδα, οδονταλγία και αυξημένες τιμές ALT. Το Ertinezumab (Vyveti™) χορηγείται ενδοφλέβια κάθε 12 εβδομάδες, συνήθως στα 100 mg, και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται είναι λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού, κόπωση, ραχιαλγία, αρθραλγία, ναυτία και έμετος.

Η Ελληνική Εταιρία Κεφαλαλγίας, σε συμφωνία με την EHF, συστήνει την χορήγηση των Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab στην επεισοδιακή ημικρανία υψηλής συχνότητας και στην χρόνια ημικρανία, μετά από αποτυχία τουλάχιστον δύο προφυλακτικών θεραπειών ή σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών των ήδη ληφθέντων θεραπειών, σε μειωμένη συμμόρφωση του ασθενούς και σε συννοσηρότητες. Σχετικά με την διακοπή τους, η σύσταση είναι να αξιολογηθεί περίπου σε 6 με 12 μήνες από την έναρξη, ενώ σε περίπτωση αναζωπύρωσης της νόσου σε επίπεδα προ της έναρξης των μονοκλωνικών αντισωμάτων, συστήνεται η επανέναρξή τους. Σε κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών μπορεί να γίνει προοδευτική διακοπή των αναλγητικών και μετά την έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα. Δεν συστήνεται η χορήγησή τους σε κύηση, θηλασμό, ψυχικές και καρδιαγγειακές νόσους καθώς και σε προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Πλέον ένδειξη τόσο στην επεισοδιακή όσο και στην χρόνια ημικρανία έχει πάρει και το Ertinezumab. Κλινικές μελέτες ασθενών που έλαβαν μονοκλωνικά αντισώματα, καταλήγουν σε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με την

ανοχή και την αποτελεσματικότητά τους. Ο επιπολασμός των αντισωμάτων έναντι των θεραπειών (ADAs) παρουσίασε μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των μελετών, από < 1% έως ~ 18%, ενώ εξουδετερωτικά ADAs (NAbs) αναφέρονται λιγότερο συχνά, με επιπολασμό από 0 έως 12%^[55]. Κατά συνέπεια, δεν συστήνεται η παρακολούθηση του τίτλου εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά την διάρκεια της θεραπείας. Η αποτελεσματικότητά τους ως προφυλακτική θεραπεία βασίζεται στον μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και την ταχεία έναρξη δράσης εντός ημερών με εβδομάδων. Οι υπάρχουσες μελέτες αναδεικνύουν μείωση του αριθμού των ημερών κεφαλαλγίας τον μήνα, μείωση του αριθμού των ημερών που είναι απαραίτητη η χρήση θεραπείας διάσωσης, βελτίωση της λειτουργικότητας του ασθενούς τόσο στην επεισοδιακή όσο και στην χρόνια ημικρανία^[53]. Η απουσία νεφρικής κάθαρσης και μεταβολισμού των βιολογικών αυτών παραγόντων από το ήπαρ εμποδίζει τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και επιτρέπει τη συγχορήγησή τους με άλλες φαρμακευτικές αγωγές. Σύμφωνα με την EHF, συστήνεται η συγχορήγηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων με άλλες προφυλακτικές θεραπείες σε ασθενείς με μικρή ανταπόκριση σε ένα είδος προφυλακτικής αγωγής, ενώ σε ασθενείς με CM είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η άμεση διακοπή της προϋπάρχουσας προφυλακτικής αγωγής, μετά την έναρξη μονοκλωνικού αντισώματος, προκειμένου να αποφευχθούν συμπτώματα συνεπείας συνδρόμου rebound. Η διακοπή της προϋπάρχουσας προφυλακτικής αγωγής μπορεί να συζητηθεί με τον ασθενή σε δεύτερο χρόνο και να επανεκτιμηθεί ανάλογα με την πορεία της νόσου. Σχετικά με τη συγχορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων με ΒΤΑ, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα ακόμα και συστήνεται η απόσυρση της θεραπείας με ΒΤΑ πριν την έναρξη χορήγησης ενός μονοκλωνικού αντισώματος.

Εν κατακλείδι, οι κλινικές μελέτες συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα φαίνεται αρκετά αποτελεσματική τόσο στην επεισοδιακή όσο και στην χρόνια ημικρανία. Τα ποσοστά των ασθενών που παρουσίασαν άνω του 50% μείωση των ημερών κεφαλαλγίας τον μήνα για κάθε ένα από τα αντι- CGRP μονοκλωνικά αντισώματα κυμαίνονται μεταξύ 47,7%-62%^[56]. Το μικρό, σχετικά, θεραπευτικό εύρος αναδεικνύει την αποτελεσματικότητά τους ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης (υποδόρια ή ενδοφλέβια) ή τον τελικό στόχο του αντισώματος (υποδοχέας ή μόριο). Ωστόσο, για την επιβεβαίωση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας αυτών των φαρμάκων είναι σημαντική η καταγραφή δεδομένων από την καθημερινή κλινική πράξη.

Κατάσταση	Φαρμακευτική αγωγή	Σύσταση	Ποιότητα τεκμηρίωσης	Ισχύς σύστασης
Πρόληψη Ημικρανίας σε ασθενείς με Επεισοδιακή Ημικρανία	Eptinezumab 1000mg/3μηνο	Προτείνεται	++ χαμηλή	↑? ασθενής
	Erenumab 70mgr/μήνα	Συστήνεται	++++ υψηλή	↑↑ ισχυρή
	Erenumab 140mgr/μήνα	Συστήνεται	+++ μέτρια	↑↑ ισχυρή
	Fremanezumab 225 mgr/μήνα	Συστήνεται	++++ υψηλή	↑↑ ισχυρή
	Fremanezumab 675mgr/3μηνο	Συστήνεται	+++ μέτρια	↑↑ ισχυρή
	Galcanezumab 240mgr δόση εφόδου +120mgr/μήνα	Συστήνεται	+++ μέτρια	↑↑ ισχυρή
	Galcanezumab 240mgr/μήνα	Συστήνεται	+++ μέτρια	↑↑ ισχυρή
Πρόληψη Ημικρανίας σε ασθενείς με Χρόνια Ημικρανία	Erenumab 70mgr/μήνα	Συστήνεται	+++ μέτρια	↑↑ ισχυρή
	Erenumab 140mgr/μήνα	Συστήνεται	+++ μέτρια	↑↑ ισχυρή
	Fremanezumab 675mgr/3μηνα	Συστήνεται	+++ μέτρια	↑↑ ισχυρή
	Fremanezumab 675mgr δόση εφόδου + 225mgr/μήνα	Συστήνεται	++++ υψηλή	↑↑ ισχυρή
	Galcanezumab 240mgr δόση εφόδου + 120mgr/μήνα	Συστήνεται	+++ μέτρια	↑↑ ισχυρή
	Galcanezumab 240mgr/μήνα	Συστήνεται	+++ μέτρια	↑↑ ισχυρή

Πίνακας 6: Συστάσεις για τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων πεπτιδίων που σχετίζονται με το γονίδιο καλσιτονίνης, για την πρόληψη της επεισοδιακής και χρόνιας ημικρανίας (European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention, J Headache Pain, Jan 2019)

B.7. ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Έχουν γίνει πολλές μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί ο τρόπος έναρξης και η πυροδότηση, η αιτιοπαθογένεια και η γενετική της ημικρανίας. Απώτερος στόχος όλων των μελετών είναι η καλύτερη δυνατή διαχείριση της νόσου. Ωστόσο, οι παθογενετικοί μηχανισμοί εξακολουθούν να μην είναι απόλυτα σαφείς. Πλέον η έρευνα έχει προσανατολιστεί στη διερεύνηση του γενετικού υποστρώματος και των αλληλεπιδράσεων του με εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες. Λειτουργικές μελέτες σε κυτταρικά και ζωικά μοντέλα μεταλλαγμένων αλληλόμορφων γονιδίων παρέχουν ενδείξεις ότι η νευρωνική υπερδιεγερσιμότητα είναι ένας υποκείμενος μηχανισμός που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην εμφάνιση της αύρας όσο και στον πόνο της ημικρανίας. Οι μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) αποκάλυψαν νέα γονίδια που εμπλέκονται στην παθογένεια της ημικρανίας, ενώ άλλες μελέτες συσχέτισης γονιδίων έχουν επικεντρωθεί σε οδούς που σχετίζονται με νευροδιαβιβαστές. Με την ταχεία ανάπτυξη της γενετικής, η διαχείριση της ημικρανίας μπορεί, πλέον, να ακολουθήσει τις αρχές της Ιατρικής Ακριβείας.

Το γεγονός ότι μόλις το 50% των ασθενών με ημικρανία ανταποκρίνονται επαρκώς στην συμπτωματική και προφυλακτική θεραπεία υποδηλώνει ότι κάθε ασθενής ανταποκρίνεται με διαφορετικό τρόπο στην εκάστοτε θεραπεία. Η ανταπόκριση του ασθενούς (αποτελεσματικότητα και τοξικότητα) επηρεάζεται από παραλλαγές του DNA και του RNA που προκαλούν διαφορές στον ρυθμό θεραπευτικής απάντησης μεταξύ των ασθενών, διαφορετικό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και κατ' επέκταση διαφορετική οικονομική επιβάρυνση στο σύστημα υγείας. Με την έναρξη της μελέτης του γονιδιώματος, η αποκάλυψη του γονιδιωματικού προφίλ του ασθενούς θα επιτρέψει την βελτιστοποίηση των θεραπευτικών επιλογών, επιλέγοντας φάρμακα που δεν αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και εναρμονίζονται με το προφίλ του ασθενούς. Η εξατομικευμένη προσέγγιση, προκειμένου να καθοριστεί η καλύτερη δυνατή θεραπευτική πρόταση για κάθε ασθενή, υπαγορεύεται από τη συναξιολόγηση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της ημικρανίας, των συννοσηροτήτων, του ιδιαίτερου βιοχημικού και γενετικού προφίλ του εκάστοτε ασθενούς τα οποία σε συνδυασμό με τις ιδιαίτερες ανάγκες του, αντιπροσωπεύουν έναν στόχο στο πεδίο θεραπείας. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την κλινική πορεία και επιτυγχάνεται η καλύτερη δυνατή ανταπόκριση.

Τα νέα βιοτεχνολογικά φάρμακα που βρίσκονται υπό μελέτη θα μπορούσαν να αποτελέσουν μία έγκυρη εναλλακτική που θα ξεπεράσει τους περιορισμούς των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα. Μερικές από τις νέες, αυτές, θεραπευτικές επιλογές στρέφονται κατά μορίων που προκαλούν αγγειοδιαστολή και αντανακλαστική διέγερση του παρασυμπαθητικού συστήματος, όπως του CGRP και του υποδοχέα του, ενώ άλλες όπως τα υπό μελέτη μονοκλωνικά αντισώματα ALD1910 και AMG-301 στρέφονται κατά του πολυπεπτιδίου ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης της υπόφυσης (PACAP) και συγκεκριμένα της ισομορφής PACAP38 και του υποδοχέα PAC₁ αντίστοιχα, τα οποία, όπως και το CGRP, ενεργοποιώντας την αδενυλική κυκλάση προκαλούν απελευθέρωση cAMP και εμφάνιση συμπτωμάτων ημικρανίας. Σε αντίθεση με τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CGRP, για τα αντισώματα έναντι του PACAP δεν υπάρχουν ακόμα ενθαρρυντικά στοιχεία^[57]. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να προκύψουν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τον ρόλο των ισομορφών του PACAP και των υποδοχέων του. Ωστόσο, οι αναδυόμενες θεραπείες με τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CGRP, τα Ditans και τα Gerants αποτελούν μεγάλη πρόοδο στην προφυλακτική και συμπτωματική αντιμετώπιση της ημικρανίας αντίστοιχα.

Με δεδομένο ότι περίπου το 40% με 50% των ασθενών που λαμβάνουν αγωγή με μονοκλωνικά αντισώματα δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στην θεραπεία, το μέλλον, με βάση τις αρχές της Ιατρικής Ακριβείας (PM), είναι η ταυτοποίηση βιοδεικτών που θα προβλέπουν την απάντηση στην θεραπεία του εκάστοτε ασθενούς, ώστε να αποφεύγεται η πολυφαρμακία και η άσκοπη χρήση φαρμάκων.

Καθώς διανύουμε ήδη την εποχή της PM, τελικός στόχος είναι η εξατομικευμένη προσέγγιση του ασθενούς με βάση το γενετικό του προφίλ, τον ενδοφαινότυπο, τις συννοσηρότητες και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του τύπου της ημικρανίας από την οποία πάσχει. Η χρησιμοποίηση όλων αυτών των πληροφοριών στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης του ασθενούς βρίσκεται ακόμα σε πρώιμο στάδιο. Ωστόσο, η ταχεία εξέλιξη των μελετών ανάλυσης του γονιδιώματος, όπως η GWAS και η NGS, και η αποκάλυψη νέων πολυμορφισμών γονιδίων και μεταλλάξεων, θα δημιουργήσει μία μεγάλη τράπεζα δεδομένων ώστε να μπορούν να συσχετίζονται οι γενετικές πληροφορίες με τα θεραπευτικά αποτελέσματα

B.8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ημικρανία είναι μία ετερογενής νόσος, στην οποία η συχνότητα και η βαρύτητα των επεισοδίων ποικίλει μεταξύ των ασθενών. Το ενδιαφέρον της επιστήμης, προκειμένου να κατανοήσει τους μηχανισμούς της χρόνιας αυτής νόσου, έχει στραφεί από την κλινική παρατήρηση στη μελέτη μοριακών και γενετικών μηχανισμών καθώς και βιοδεικτών βασισμένων στην αποκάλυψη μεταλλάξεων και γενετικών πολυμορφισμών που αποτελούν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για ημικρανία. Καθώς αναδύονται νέες θεραπευτικές επιλογές, όπως οι εκλεκτικοί αγωνιστές του υποδοχέα της σεροτονίνης (5-HT_{1F}), τα μικρά μόρια ανταγωνιστών του υποδοχέα CGRP και τα μονοκλωνικά αντισώματα, αποτελεί σημαντική εξέλιξη η ταυτοποίηση βιοδεικτών που θα ελέγχουν την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων σε συγκεκριμένο ασθενή. Αντικείμενο περαιτέρω μελέτης, επίσης, αποτελούν οι επιγενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη μετατροπή της επεισοδιακής ημικρανίας σε χρόνια, ενώ η κατανόηση των επιδράσεων του περιβάλλοντος στην έκφραση γονιδίων μπορεί να κατευθύνει την εξέλιξη των εξατομικευμένων φαρμακευτικών ή μη θεραπειών για την ημικρανία. Στην εποχή της Ιατρικής Ακριβείας, η ενσωμάτωση πληροφοριών από το γονιδίωμα, από λειτουργικές μελέτες και από κλινικές δοκιμές βιοδεικτών θα διαμορφώσει το μοριακό προφίλ της ημικρανίας στο εγγύς μέλλον. Η επιτυχία στη διαχείριση των ασθενών με ημικρανία, υπό το πρίσμα της PM, θα προκύψει από μία διεπιστημονική προσέγγιση που θα ενσωματώνει αποτελέσματα από αναδυόμενες βιοχημικές, φαρμακολογικές και γενετικές μελέτες, τεχνικές απεικόνισης και συσκευές καταγραφής από τον ίδιο τον ασθενή.

Η Ιατρική Ακριβείας μας δίνει τη δυνατότητα να αναθεωρήσουμε και να ανακατασκευάσουμε αυτά που θεωρούσαμε τετελεσμένα. Η κλινική εφαρμογή των αρχών της στην ημικρανία βρίσκεται ακόμα σε πολύ πρώιμο στάδιο, ωστόσο νέα δεδομένα αποκαλύπτονται με ταχείς ρυθμούς. Είναι απαραίτητο να τονιστεί πως τα νέα αυτά δεδομένα και τις αποκαλύψεις της επιστήμης, θα πρέπει πάντα να τα χρησιμοποιούμε προς όφελος των ασθενών, διαφυλάσσοντας την ιδιωτικότητα της πληροφορίας που λαμβάνουμε από το γονιδίωμα και θέτοντας σαφείς περιορισμούς στην πρόσβαση του γενετικού προφίλ του ασθενούς.

Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, Colombo B, Cortelli P, Frediani F, et al. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain*. 2019 Aug 30;20(1):92.
2. Steiner, T.J., Stovner, L.J., Vos, T. et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice?. *J Headache Pain* 19, 17 (2018).
3. GBD 2016 Headache Collaborators (2018) Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 17:954–976.
4. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390: 1211-1259.
5. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and Chronic Migraine Headache: Breaking Down Barriers to Optimal Treatment and Prevention. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015 Mar;55:103–22.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211.
8. Durham P, Papapetropoulos S. Biomarkers Associated With Migraine and Their Potential Role in Migraine Management. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013 Sep;53(8):1262–77.
9. Takizawa T, Ayata C, Chen SP. Therapeutic implications of cortical spreading depression models in migraine. *Prog Brain Res*. 2020;255:29-67.
10. Peng K-P, May A. Redefining migraine phases – a suggestion based on clinical, physiological, and functional imaging evidence. *Cephalalgia*. 2020 Jul;40(8):866–70.
11. Blau JN. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br Med J*. 1980 Sep 6;281(6241):658-60.

12. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, van den Brink AM, et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *J Headache Pain*. 2020 Dec;21(1):76.
13. Negro A, Sciattella P, Rossi D, Guglielmetti M, Martelletti P, Mennini FS. Cost of chronic and episodic migraine patients in continuous treatment for two years in a tertiary level headache Centre. *J Headache Pain*. 2019 Dec;20(1):120.
14. Pozo-Rosich P, Coppola G, Pascual J, Schwedt TJ. How does the brain change in chronic migraine? Developing disease biomarkers. *Cephalalgia*. 2021 Apr;41(5):613-30.
15. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2014 Dec;15(1):31.
16. Hellenic Headache Society, Kouremenos E, Arvaniti C, Constantinidis TS, Giannouli E, Fakas N, et al. Consensus of the Hellenic Headache Society on the diagnosis and treatment of migraine. *J Headache Pain*. 2019 Dec;20(1):113.
17. Bonafede M, Sapra S, Shah N, Tepper S, Cappell K, Desai P. Direct and Indirect Healthcare Resource Utilization and Costs Among Migraine Patients in the United States. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2018 May;58(5):700–14.
18. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012 May;19(5):703-11.
19. Raising Money for Migraine Research. (2020). Accessed: May 16, 2020: <https://migraineresearchfoundation.org/about-migraine/migraine-facts/>
20. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Oct 5;22(12):81.
21. Fukui PT, Gonçalves TR, Strabelli CG, Lucchino NM, Matos FC, Santos JP, et al. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Sep;66(3A):494-9.
22. Hindiyeh NA, Zhang N, Farrar M, Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache*. 2020 07;60(7):1300-16.
23. Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, Haut S, Lipton RB. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache*. 2014 Nov-Dec;54(10):1670-9.

24. Moon HJ, Seo JG, Park SP. Perceived stress in patients with migraine: a case-control study. *J Headache Pain*. 2017 Dec;18(1):73.
25. García-Martín E, Martínez C, Serrador M, Alonso-Navarro H, Navacerrada F, Agúndez JA, et al. Alcohol dehydrogenase 2 genotype and risk for migraine. *Headache*. 2010 Jan;50(1):85-91.
26. Özcan RK, Özmen SG. The Association Between Migraine, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity in Women: A Case-Control Study. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2019;53(4):395-402.
27. Pellacani S, Sicca F, Di Lorenzo C, Grieco GS, Valvo G, Cereda C, et al. The Revolution in Migraine Genetics: From Aching Channels Disorders to a Next-Generation Medicine. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:156.
28. Giniatullin R. Ion Channels of Nociception. *Int J Mol Sci*. 2020 May 18;21(10):E3553.
29. Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente A, Brunello F, Chiappino D, de Vries T, et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain*. 2020 Apr 29;21(1):42.
30. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018 02;17(2):174-82.
31. Love-Koh J, Peel A, Rejon-Parrilla JC, Ennis K, Lovett R, Manca A, et al. The Future of Precision Medicine: Potential Impacts for Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2018 12;36(12):1439-51.
32. Iriart JAB. Precision medicine/personalized medicine: a critical analysis of movements in the transformation of biomedicine in the early 21st century. *Cad Saude Publica*. 2019 03 25;35(3):e00153118.
33. Terry SF. Obama's Precision Medicine Initiative. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2015 Mar;19(3):113-4.
34. Pacanowski M, Liu Q. Precision Medicine 2030. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 01;107(1):62-4.
35. de Boer I, Terwindt GM, van den Maagdenberg AMJM. Genetics of migraine aura: an update. *J Headache Pain*. 2020 Jun 5;21(1):64.
36. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain*. 2019 Jun 21;20(1):72.
37. Lionetto L, Gentile G, Bellei E, Capi M, Sabato D, Marsibilio F, et al. The omics in migraine. *J Headache Pain*. 2013 Jul 1;14:55.
38. Bellei E, Cuoghi A, Monari E, Bergamini S, Fantoni LI, Zappaterra M, et al. Proteomic analysis of urine in medication-overuse headache patients: possible relation with renal damages. *J Headache Pain*. 2012 Jan;13(1):45-52.

39. Bellei E, Monari E, Cuoghi A, Bergamini S, Guerzoni S, Ciccarese M, et al. Discovery by a proteomic approach of possible early biomarkers of drug-induced nephrotoxicity in medication-overuse headache. *J Headache Pain*. 2013 Jan 30;14:6.
40. Mohanty D, Lippmann S. CGRP Inhibitors for Migraine. *Innov Clin Neurosci*. 2020 Apr 1;17(4-6):39-40.
41. Kamm K, Straube A, Ruscheweyh R. Calcitonin gene-related peptide levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls. *Cephalalgia*. 2019 Oct;39(12):1535-43.
42. Pérez-Pereda S, Toriello-Suárez M, Ocejó-Vinyals G, Guiral-Foz S, Castillo-Obeso J, Montes-Gómez S, et al. Serum CGRP, VIP, and PACAP usefulness in migraine: a case-control study in chronic migraine patients in real clinical practice. *Mol Biol Rep*. 2020 Sep;47(9):7125-38.
43. Riesco N, Pérez-Alvarez AI, Verano L, García-Cabo C, Martínez-Ramos J, Sánchez-Lozano P, et al. Prevalence of cranial autonomic parasympathetic symptoms in chronic migraine: Usefulness of a new scale. *Cephalalgia*. 2016 Apr;36(4):346-50.
44. Riesco N, Cernuda-Morollón E, Martínez-Cambor P, Pérez-Pereda S, Pascual J. Peripheral, Interictal Serum S100B Levels are Not Increased in Chronic Migraine Patients. *Headache*. 2020 Sep;60(8):1705-11.
45. Domínguez-Vivero C, Leira Y, López-Ferreiro A, Saavedra M, Rodríguez-Osorio X, Sobrino T, et al. Pentraxin 3 (PTX3): A Molecular Marker of Endothelial Dysfunction in Chronic Migraine. *J Clin Med*. 2020 Mar 20;9(3):E849.
46. Jenkins B. Migraine management. *Aust Prescr*. 2020 10;43(5):148-51.
47. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019 01;59(1):1-18.
48. Diener HC, Ashina M, Durand-Zaleski I, Kurth T, Lantéri-Minet M, Lipton RB, et al. Health technology assessment for the acute and preventive treatment of migraine: A position statement of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2021 Mar;41(3):279-93.
49. Dhillon S. Eptinezumab: First Approval. *Drugs*. 2020 May;80(7):733-9.
50. Buruma OJ, Hekster RE. Transient areflexia following thoraco-lumbar myelography with metrizamide. Report of a case. *Acta Radiol Suppl*. 1977;355:371-2.
51. Hoy SM. Fremanezumab: First Global Approval. *Drugs*. 2018 Nov;78(17):1829-34.
52. Lamb YN. Galcanezumab: First Global Approval. *Drugs*. 2018 Nov;78(16):1769-75.

53. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019 Jan 16;20(1):6.
54. Pomes LM, Guglielmetti M, Bertamino E, Simmaco M, Borro M, Martelletti P. Optimising migraine treatment: from drug-drug interactions to personalized medicine. *J Headache Pain*. 2019 May 17;20(1):56.
55. Cohen JM, Ning X, Kessler Y, Rasamoeliso M, Campos VR, Seminerio MJ, et al. Immunogenicity of biologic therapies for migraine: a review of current evidence. *J Headache Pain*. 2021 Jan 7;22(1):3.
56. Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope. *J Headache Pain*. 2019 Apr 17;20(1):37.
57. Ashina M, Doležil D, Bonner JH, Zhou L, Klatt J, Picard H, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of AMG 301, a pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide PAC1 receptor monoclonal antibody for migraine prevention. *Cephalalgia*. 2021 Jan;41(1):33-44.