



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

**Διαφορές των παραγόντων πυροδότησης κεφαλαλγίας μεταξύ των
σημαντικότερων υποτύπων των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών.
Μελέτη σε δείγμα ασθενών νευρολογικής κλινικής σε νοσοκομείο της
Αθήνας**

Σπουδαστής:

Ηλιόπουλος Παναγιώτης, Ιατρός (Α.Μ. 158)

Επιβλέπων καθηγητής:

Σκαπινάκης Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2015

Περιεχόμενα

Γενικό μέρος

1. Εισαγωγή	5
1.1 Γενικά στοιχεία για την κεφαλαλγία	5
1.2 Εισαγωγικά στοιχεία για τους παράγοντες πυροδότησης των κεφαλαλγιών.....	6
2. Περιγραφή - Κριτήρια - Παθοφυσιολογία Κεφαλαλγιών	8
2.1 Ημικρανία χωρίς αύρα: Περιγραφή - Κριτήρια	8
2.2 Ημικρανία με αύρα: Περιγραφή - Κριτήρια.....	9
2.3 Παθοφυσιολογία ημικρανίας	10
2.4 Κεφαλαλγίας τύπου τάση: Περιγραφή - Κριτήρια.....	12
2.5 Παθοφυσιολογία Κεφαλαλγίας τύπου τάσης	14
3. Παράγοντες Πυροδότησης Κεφαλαλγιών	14
3.1 Γενικά χαρακτηριστικά	14
3.2 Σημαντικότεροι παράγοντες	16
3.2.1 Stress	16
3.2.2 Διατροφικοί παράγοντες	18
3.2.2.1 Καφές	20
3.2.2.2 Φρούτα και λαχανικά	20
3.2.2.3 Αλκοόλ	20
3.2.2.4 Λοιπές τροφές	21
3.2.2.5 Παγωμένες τροφές - Παγωτό	22
3.2.2.6 Πείνα -Παράλειψη γευμάτων	22
3.2.3 Διαταραχές του ύπνου	22
3.2.4 Διακυμάνσεις των ορμονών του φύλου	23
3.2.5 Άσκηση - Σεξουαλική δραστηριότητα	23
3.2.6 Μετεωρολογικές παράμετροι	24
3.2.7 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	24
3.2.7.1 Λάμπεις	24
3.2.7.2 Θόρυβοι	24
3.2.7.3 Οσφρητικά ερεθίσματα	25
3.3 Μηχανισμός δράσης των παραγόντων πυροδότησης	25

3.4 Διαχείριση (coping) των παραγόντων πυροδότησης	26
--	----

Ερευνητικό μέρος

4. Σκοπός	28
5. Μέθοδος	28
5.1 περιγραφή του δείγματος	28
5.2 Περιγραφή της διαδικασίας	29
5.3 Κριτήρια αποκλεισμού	30
5.4 Στατιστική ανάλυση	31
6. Αποτελέσματα	32
6.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος	32
6.2 Χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής	33
6.3 Χαρακτηριστικά κεφαλαλγίας	34
6.4 Η κλίμακα άγχους και κατάθλιψης στο γενικό νοσοκομείο (HADS)	35
6.5 Χαρακτηριστικά των παραγόντων πυροδότησης	36
6.5.1 Σύγκριση του αριθμού των παραγόντων πυροδότησης ανά άτομο	36
6.5.2 Πιθανότητα να πυροδοτηθεί μια κεφαλαλγία από συγκεκριμένο παράγοντα	37
6.5.3 Συχνότητα εμφάνισης των παραγόντων πυροδότησης και σύγκριση μεταξύ των δυο φύλων	39
6.5.4 Σύγκριση των παραγόντων πυροδότησης μεταξύ των τριών υποτύπων κεφαλαλγίας	41
6.6 Στάθμιση των απαντήσεων γύρω από τους παράγοντες πυροδότησης με το άγχος και την κατάθλιψη	43
7. Συζήτηση	45
7.1 Συχνότητα και πιθανότητα εμφάνισης των παραγόντων πυροδότησης κεφαλαλγίας	45
7.2. Σύγκριση των παραγόντων πυροδότησης μεταξύ των υποτύπων κεφαλαλγίας	46
7.3 Ανάλυση των πιο σημαντικών, με βάση τη μελέτη, παραγόντων πυροδότησης	47
7.3.1 Στρεσογόνα γεγονότα και καταστάσεις με έντονα συναισθήματα	47
7.3.2 Διακύμανση γυναικείων ορμονών	48

7.3.3 Διαταραχές του ύπνου.....	49
7.3.4 Κόπωση.....	49
7.3.5 Μετεωρολογικές παράμετροι.....	50
7.3.6 Διατροφή.....	50
7.4 Άγχος και κατάθλιψη στους κεφαλαλγικούς ασθενείς - Συσχέτιση με τις απαντήσεις γύρω από τους παράγοντες πυροδότησης.....	51
7.5 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της μελέτης	52
8. Συμπέρασμα	53
Βιβλιογραφία	54

Συνομογραφίες:

ΗΧΑ: Ημικρανία χωρίς αύρα, **ΗΜΑ:** Ημικρανία με αύρα, **ΚΤΤ:** Κεφαλαλγία τύπου τάσης

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1 Γενικά στοιχεία για την κεφαλαλγία

Η κεφαλαλγία είναι η συνηθέστερη αιτία προσέλευσης ασθενών στα νευρολογικά ιατρεία και το συχνότερο σύνδρομο πόνου παγκοσμίως στο γενικό πληθυσμό, με ποσοστό 46%. Οι πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες ταξινομούνται ανάμεσα στα πιο σημαντικά προβλήματα υγείας σε παγκόσμια κλίμακα. Ειδικότερα, η επίπτωση για την κεφαλαλγία τύπου τάσης είναι 42% ενώ για την ημικρανία (με ή χωρίς αύρα) είναι 11% (Βασιλόπουλος Δ., 2003; Stovner L. et al., 2007). Οι δυο, αυτές, μορφές κεφαλαλγίας κατατάσσονται στη δεύτερη και τρίτη θέση, αντίστοιχα, στη λίστα με την παγκόσμια επίπτωση των 50 πιο συχνών νοσημάτων ή συνεπειών νοσημάτων (sequelae) το 2010, πιο συχνές ακόμα και από το σακχαρώδη διαβήτη. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας τοποθετεί την ημικρανία στην 8^η θέση ανάμεσα στις νόσους με τα περισσότερα χρόνια αναπηρίας (Years lived with disability- YLDs) (Vos T. et al., 2012) ενώ θεωρείται ότι όλες οι κεφαλαλγίες μαζί είναι υπεύθυνες για, τουλάχιστον, το διπλάσιο ποσοστό αναπηρίας που αποδίδεται στην ημικρανία (Steiner T.J., 2005). Υπολογίζεται ότι το μέσο ετήσιο κόστος ανά άτομο στον οικονομικά ενεργό πληθυσμό της Ευρώπης είναι για την ημικρανία 1222 euro, για την κεφαλαλγία τύπου τάσης 303 euro και για την κεφαλαλγία από κατάχρηση φαρμάκων 3561 euro. Αυτά τα δεδομένα προκύπτουν αναλύοντας τις συνέπειες των κεφαλαλγιών τόσο στον εργασιακό τομέα (ημέρες απουσίας από την εργασία και μειωμένη παραγωγικότητα στον επαγγελματικό χώρο) όσο και στα πλαίσια χρήσης των υπηρεσιών υγείας (επίσκεψη σε εξωτερικά ιατρεία, νοσηλεία σε νοσοκομείο, διερεύνηση με απεικονιστικό και εργαστηριακό έλεγχο και χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή). Το συνολικό οικονομικό κόστος που προκύπτει για την Ευρωπαϊκή ένωση είναι για την ημικρανία 111 δισ. ευρώ και για την κεφαλαλγία τύπου τάσης 21 δισ. Ευρώ (Linde M. et al., 2012).

Παρά τα προαναφερθέντα δεδομένα, η κεφαλαλγία δεν θεωρείται από την κοινή γνώμη σαν ένα σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Συχνά υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται (Bigal M.E. et al., 2006). Έχει υπολογιστεί ότι στο Ηνωμένο Βασίλειο και στις ΗΠΑ το 60 - 68% των πασχόντων από ημικρανία δεν έχουν επισκεφτεί ειδικό ιατρό, στο 64 - 77% δεν έχει δοθεί η σωστή θεραπευτική αγωγή ενώ το 70 - 72% λαμβάνει φάρμακα που εκτιμούν οι ίδιοι ότι θα τους βοηθήσουν, χωρίς ιατρική συνταγή (Lipton R.B. et al., 2003).

Οι συνθήκες οικονομικής ύφεσης της εποχής, όπως αυτές που κυριαρχούν στον ελληνικό χώρο τα τελευταία χρόνια, αλλά και το προσωπικό κόστος στην ποιότητα ζωής των κεφαλαλγικών ασθενών κάνουν επιτακτική την αναγκαιότητα μείωσης της επίπτωσης της ημικρανίας και της κεφαλαλγίας τάσεως στον γενικό πληθυσμό. Είναι αδιαμφισβήτητο ότι πολλοί ασθενείς θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τη σωστή διάγνωση και τον ορθό θεραπευτικό χειρισμό (ειδικά αυτοί που κάνουν κατάχρηση φαρμάκων ή αυτοί που δεν λαμβάνουν εξειδικευμένα φάρμακα όπως οι τριπτάνες στην ημικρανία)

1.2 Εισαγωγικά στοιχεία για τους παράγοντες πυροδότησης των κεφαλαλγιών

Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δεκαετιών συντελέστηκαν σημαντικά βήματα προόδου τόσο στην οξεία όσο και στην προφυλακτική φαρμακευτική αντιμετώπιση των κεφαλαλγικών διαταραχών. Παρόλες, όμως, τις φαρμακευτικές εξελίξεις, βασικό εργαλείο στα χέρια των ειδικών για τη χάραξη συγκεκριμένης στρατηγικής αντιμετώπισης των κεφαλαλγιών θεωρείται η αναγνώριση και η αξιολόγηση των παραγόντων πυροδότησης τους (Wöber C. et al., 2006; Wober C. and Wober-Bingol C., 2010).

Αν και επίσημος ορισμός δεν υπάρχει, οι παράγοντες πυροδότησης θεωρείται ότι είναι συντελεστές, που μόνοι τους ή σε συνδυασμό, μπορούν να προκαλέσουν επεισόδια κεφαλαλγίας σε ευαίσθητοποιημένα άτομα, συνήθως σε διάστημα μικρότερο των 48 ωρών από την έκθεση σε αυτούς (Zagami A.S. et al., 2006). Οι υπάρχουσες εισηγήσεις, γύρω από το μηχανισμό δράσης των

εκλυτικών παραγόντων και με ποιον τρόπο αυτοί επιδρούν στις οδούς που άγουν τον πόνο και επάγουν επεισόδια κεφαλαλγίας, έχουν, ως επί το πλείστον, καθαρά θεωρητική βάση καθώς απουσιάζουν επαρκή πειραματικά τεκμήρια (Levy D. et al., 2009).

Έχουν γίνει διάφορες μελέτες καταγραφής τέτοιων παραγόντων κυρίως για ασθενείς με ημικρανία με ή χωρίς αύρα και λιγότερες για την κεφαλαλγία τύπου τάσης και έχει αναφερθεί σημαντικός αριθμός πιθανών εξωγενών και ενδογενών παραγόντων που πυροδοτούν μια κεφαλαλγική κρίση. Οι δυο βασικές μέθοδοι συλλογής δεδομένων ήταν είτε με μνημονική ανάκληση των πιθανών παραγόντων από τους ασθενείς μέσα από τη συμπλήρωση αυτό-αναφορικών ερωτηματολογίων (Rasmussen B.K., 1993; Spierings E. et al., 2001; Wöber C. et al., 2006; Haque B. et al., 2012). είτε με καταγραφή των παραγόντων σε προοπτικό ημερολόγιο σχετικό με τα χαρακτηριστικά των επεισοδίων κεφαλαλγίας τους (Chabriet H. et al., 1999; Salhofer-Polanyi S. et al., 2012). Οι πιο συχνοί παράγοντες πυροδότησης που κατεγράφησαν σε προηγούμενες εργασίες είναι το στρες, οι διαταραχές του ύπνου, οι αλλαγές στις μετεωρολογικές συνθήκες, η έμμηνος ρύση στις γυναίκες, το αίσθημα της πείνας ενώ, σε μικρότερη συχνότητα, αναφέρονται και άλλοι όπως το αλκοόλ, η υπερκατανάλωση καφέ, η σοκολάτα και οι μυρωδιές (Mollaoglu M., 2013; Wang J. et al., 2013), με μεγάλο παρατηρούμενο εύρος συχνοτήτων εμφάνισης τους, πιθανώς λόγω των διαφορετικών τοπικών κλιματολογικών και ιδιαίτερων πολιτισμικών συνθηκών.

Ανασκοπώντας την υπάρχουσα βιβλιογραφία διαπιστούται ότι η πλειοψηφία των δημοσιευμένων εργασιών εστιάζει κυρίως στην ανάλυση ενός συγκεκριμένου παράγοντα πυροδότησης ενώ σαφώς λιγότερες είναι αυτές που έχουν προσπαθήσει να συγκρίνουν τις διαφορές των εκλυτικών παραγόντων ανάμεσα στην ημικρανία και στην κεφαλαλγία τύπου τάσης (Rasmussen B.K., 1993; Spierings E. et al., 2001; Wöber C. et al., 2006; Wang J. et al., 2013). Το αξιοσημείωτο είναι ότι παρά την ολοένα και αυξανόμενη τάση να θεωρούνται οι υπότυποι της ημικρανίας, η ημικρανία χωρίς αύρα και η ημικρανία με αύρα, ξεχωριστές οντότητες λόγω των διαφορετικών κλινικών και παθοφυσιολογικών τους χαρακτηριστικών (Russell M.B. et al., 1996; Russell M.B. et al., 2002), ελάχιστες είναι οι εργασίες που αξιολόγησαν ταυτόχρονα τις διαφοροποιήσεις των εκλυτικών παραγόντων μεταξύ ημικρανίας με αύρα, χωρίς αύρα και της κεφαλαλγίας τύπου τάσης (Drummond P., 1985; Zivadinov R. et al., 2003; Karli N. et al., 2005). Οι

περισσότεροι παράγοντες σχετίζονται τόσο με τις ημικρανίες όσο και με την κεφαλαλγία τύπου τάσης αλλά η συχνότητα εμφάνισης τους φαίνεται να διαφέρει ανάμεσα σε αυτές τις υποκατηγορίες κεφαλαλγίας.

2. Περιγραφή - Κριτήρια - Παθοφυσιολογία κεφαλαλγιών

2.1 Ημικρανία χωρίς αύρα: Περιγραφή - Κριτήρια

Πρόκειται για μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια κεφαλαλγίας διάρκειας από τέσσερις ώρες έως 3 μέρες. Αν και ετυμολογικά η λέξη 'ημικρανία' κατευθύνει προς ετερόπλευρη εντόπιση του πόνου, περίπου οι μισοί πάσχοντες αναφέρουν ταυτόχρονη προσβολή και των 2 πλευρών της κεφαλής ενώ οι υπόλοιποι παρουσιάζουν ετερόπλευρη εντόπιση ή πονάνε αρχικά στο ένα πλάγιο και στη συνέχεια στο άλλο. Άλλα τυπικά χαρακτηριστικά της κεφαλαλγίας είναι ο σφύζοντας χαρακτήρας της, η μέση ή μεγάλη ένταση της και η επιδείνωση μετά από απλή σωματική δραστηριότητα. Συχνά συνοδεύεται από ναυτία και/ή φωτοφοβία και ηχοφοβία.

Εξαιτίας της ποικιλόμορφης συμπτωματολογίας της ημικρανίας μεταξύ των ασθενών αλλά ακόμα και μεταξύ των επεισοδίων κεφαλαλγίας στον ίδιο πάσχοντα, η Διεθνής Εταιρία Κεφαλαλγίας δημοσίευσε το 2013 τα αναθεωρημένα κριτήρια για την ταξινόμηση των κεφαλαλγιών ([Committee of the International Headache Society, 2013](#)). Έτσι σύμφωνα με αυτά, ένας ασθενής διαγιγνώσκεται με ημικρανία χωρίς αύρα όταν πληροί τα παρακάτω διαγνωστικά κριτήρια:

- A. Τουλάχιστον 5 επεισόδια, τα οποία πληρούν τα κριτήρια B-Δ.
- B. Επεισόδια κεφαλαλγίας διάρκειας 4-72 ωρών (χωρίς θεραπεία ή μετά από αποτυχημένη θεραπεία)
- Γ. Η κεφαλαλγία έχει τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω 4 χαρακτηριστικά:
 - 1.Ετερόπλευρη εντόπιση
 - 2.Σφύζοντα χαρακτήρα
 - 3.Μέση ή μεγάλη ένταση.

4.Επιβαρύνεται από την απλή σωματική δραστηριότητα (π.χ. περπάτημα ή ανέβασμα σκάλας) ή οδηγεί σε αποφυγή της

Δ. Κατά τη διάρκεια της κεφαλαλγίας υπάρχει ένα από τα παρακάτω:

- 1.Ναυτία και / ή έμετος.
- 2.Φωτοφοβία ή ηχοφοβία

Ε. Δεν αντιπροσωπεύεται καλύτερα από άλλη διάγνωση της ICHD-3 beta.

2.2 Ημικρανία με αύρα: Περιγραφή - Κριτήρια

Παλαιότερα χρησιμοποιούνταν ο όρος κλασσική ημικρανία ή ημικρανία με συνοδά συμπτώματα. Η νόσος χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια, που διαρκούν λεπτά, ετερόπλευρων, πλήρως αναστρέψιμων, οπτικών, αισθητικών ή άλλων συμπτωμάτων από το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα οποία συνήθως αναπτύσσονται βαθμιαία και συνήθως ακολουθούνται από κεφαλαλγία και συνοδά ημικρανικά συμπτώματα. Για να τεθεί η διάγνωση χρησιμοποιούνται τα κάτωθι διαγνωστικά κριτήρια από την τελευταία κατάταξη των κεφαλαλγιών (*Committee of the International Headache Society, 2013*):

A. Τουλάχιστον 2 επεισόδια τα οποία πληρούν το κριτήριο B και Γ

B. Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα πλήρως αναστρέψιμα συμπτώματα αύρας :

1. Οπτικά
2. Αισθητικά
3. Λόγου και /ή ομιλίας
4. Κινητικά
5. Στελέχους
6. Αμφιβληστροειδούς.

Γ. Τουλάχιστον δυο από τα ακόλουθα τέσσερα χαρακτηριστικά :

- 1 . το λιγότερο ένα σύμπτωμα αύρας να εξαπλώνεται βαθμιαία για πάνω από 25 λεπτά, και/ή δυο ή περισσότερα συμπτώματα να συμβαίνουν διαδοχικά.
2. κάθε ξεχωριστό σύμπτωμα αύρας να διαρκεί από 5-60 λεπτά
3. τουλάχιστον ένα σύμπτωμα αύρας να είναι ετερόπλευρο

4. η αύρα να συνοδεύεται, ή να ακολουθείται εντός 60 λεπτών, από κεφαλαλγία.

Δ. Να μην αντιπροσωπεύεται καλύτερα από άλλη διάγνωση της ICHD3, και να έχει αποκλειστεί παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο

Με τον όρο 'αύρα' προσδιορίζεται ένα σύμπλεγμα παροδικών εστιακών νευρολογικών συμπτωμάτων, τα οποία συμβαίνουν συνήθως πριν την κεφαλαλγία της ημικρανίας με αύρα, η όποια όμως μπορεί και να ξεκινήσει αφού αρχίσει η φάση του πόνου, ή να συνεχιστεί μέσα στη φάση της κεφαλαλγίας σταδιακά.

Η οπτική αύρα είναι ο πιο συχνός τύπος αύρας, συμβαίνει στο 90% των ασθενών με ημικρανία με αύρα, τουλάχιστον σε κάποια επεισόδια. Τα επόμενα πιο συχνά συμπτώματα είναι οι αισθητικές ενοχλήσεις, στην μορφή των αιμωδιών. Το μούδιασμα μπορεί να εμφανιστεί από την έναρξη, αλλά μπορεί να είναι και το μοναδικό σύμπτωμα. Λιγότερο συχνές είναι οι διαταραχές του λόγου, συνήθως αφασικού τύπου.

Η απουσία ή η παρουσία αύρας εξυπηρετεί το διαχωρισμό των επεισοδίων της ημικρανίας με αύρα από αυτή χωρίς αύρα. Παρόλες τις μεταξύ τους ομοιότητες, η κλινική εντύπωση που υπάρχει είναι πως πρόκειται για δυο διαφορετικές νοσολογικές οντότητες (*Manzoni G.C. et al., 1986*).

2.3 Παθοφυσιολογία Ημικρανίας

Μέχρι σήμερα, ιδιαίτερα τις τελευταίες δεκαετίες, στο πεδίο της αιτοπαθογένειας της ημικρανίας έχουν παρουσιαστεί και περιγραφεί επαρκώς πολλές θεωρίες γύρω από τις μεταβολές στο κεντρικό νευρικό σύστημα του πάσχοντος σε αγγειακό, νευρωνικό, βιοχημικό και ψυχολογικό επίπεδο. Τα ερωτήματα, όμως, ακόμα σαφώς και παραμένουν καθώς η πλήρης και ακριβής εικόνα της αλληλουχίας των γεγονότων που συμβαίνουν κατά την εξέλιξη μιας ημικρανικής κρίσης δεν έχει αποσαφηνιστεί.

Το παθογενετικό μοντέλο που ενοποιεί τις βασικές θεωρίες για την ημικρανία προτάθηκε από τον Lance και έγινε ευρέως αποδεκτό. Σύμφωνα με αυτό οι ασθενείς που πάσχουν από ημικρανία έχουν αυξημένο επίπεδο εγκεφαλικής 'ευαισθησίας' (δλδ. μικρότερη ουδό αντίδρασης σε εκλυτικά ερεθίσματα) από ότι

τα μη ημικρανικά άτομα. Το 'κατώφλι' έναρξης της ημικρανικής κρίσης φαίνεται να είναι ξεχωριστό για τον κάθε ασθενή. Οι διάφοροι παράγοντες, ενδογενείς και εξωγενείς, πυροδοτούν κεντρομόλους μηχανισμούς από το θάλαμο και τον υποθάλαμο και αποτελούν την απαρχή του καταρράκτη των γεγονότων που προκαλούν την ημικρανία. Αρχικά, μέχρι και 24 ώρες πριν την κρίση, εμφανίζονται τα πρόδρομα συμπτώματα (κυρίως αλλαγές της όρεξης και της διάθεσης), τα οποία προέρχονται από τον υποθάλαμο. Έπειτα, στην περίπτωση της ημικρανίας με αύρα, παρατηρείται αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα του εγκεφαλικού στελέχους, η οποία μέσω του ραχιαίου πυρήνα της ραφής και του υπομέλανα τόπου προκαλούν αγγειοσύσπασση στο φλοιό και έναρξη του φαινομένου του Leao γνωστό και ως Διαχεόμενη Φλοιώδης Καταστολή (Cortical Spreading Depression - CDS). Η καταστολή ξεκινά από τον ινιακό λοβό και μετακινείται προς τους υπολοίπους λοβούς δημιουργώντας το φαινόμενο της ημικρανικής αύρας. Στην ημικρανία χωρίς αύρα δεν προκαλούνται η CDS και οι μεταβολές στο φλοιό, επομένως δεν εμφανίζεται η αύρα. Στη συνέχεια, ακολουθεί η φάση της κεφαλαλγίας που βασικό ρόλο διαδραματίζει η ενεργοποίηση του τριδυμαγγειακού – αυχενικού συστήματος άλγους και η απελευθέρωση ουσιών όπως η ισταμίνη και η σερετονίνη. Η διέγερση του ραχιαίου πυρήνα της ραφής, του υπομέλανα τόπου και του τριδύμου νεύρου μέσω του μείζονος επιπολής λιθοειδούς νεύρου, του σφηνουπερώιου και του ωτικού γαγγλίου προκαλούν διαστολή των εξωκράνιων αγγείων. Οι πυρήνες του τριδύμου νεύρου στο στέλεχος ενεργοποιούνται από ανώτερα αυχενικά και τριδυμικά ερεθίσματα. Η νοραδρεναλίνη και η σερετονίνη απελευθερώνονται μέσα από μια πολύπλοκη αλληλουχία διέγερσης από τον υπομέλανα τόπο και αυξάνουν την ευαισθησία των αγγειακών υποδοχέων στα κεντρομόλα ερεθίσματα που φτάνουν μέσω του τριδύμου νεύρου. Ουσιαστικά, αυτές οι ουσίες και η δραστηριοποίηση του τριδυμικού αντανεκλαστικού προκαλούν μια άσηπτη φλεγμονή που έχει σαν αποτέλεσμα την έκλυση του πόνου της κεφαλαλγικής φάσης της ημικρανίας (*Lance J.W., 1988*).

Όσα περισσότερα δεδομένα προκύπτουν για την ημικρανία, τόσο απομακρύνεται το ενδεχόμενο μιας απλής ενοποιημένης εξήγησης για τον παθογενετικό της μηχανισμό. Η πολυπλοκότητα αυτού του μηχανισμού οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η ημικρανική κρίση μπορεί να είναι η τελική κοινή έκφραση περισσότερων από ενός τύπου έναρξης της παθολογικής αλληλουχίας παρά το

γεγονός ότι η υποκείμενη νευροανατομία και νευροφυσιολογία του πόνου της ημικρανίας χαρακτηρίζονται από κοινά παθοφυσιολογικά στοιχεία (Cutrer F.M., 2010).

2.4 Κεφαλαλγίας τύπου τάση: Περιγραφή - Κριτήρια

Η νόσος αυτή στην καθημερινή κλινική πράξη είναι σχετικά υποτιμημένη από τους ειδικούς κυρίως για το λόγο ότι δεν παρουσιάζει τόσο έντονη και 'θορυβώδη' εικόνα όσο η ημικρανία, ενώ συχνά θεωρείται εσφαλμένα σαν σύμπτωμα, δευτερεύουσας σημασίας, απότοκο βεβαρημένης υποκείμενης ψυχοπαθολογίας του ασθενούς και όχι σαν ξεχωριστή νοσολογική οντότητα.

Η ΚΤΤ είναι η συχνότερη κεφαλαλγική διαταραχή καθώς ο ισόβιος επιπολασμός της στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες από 30 έως 78% (Λογοθέτης Ι., 2004). Είναι πιο συχνή στις γυναίκες. Έχει μια πολύ υψηλή κοινωνικοοικονομική και υποκειμενική επίδραση καθώς η κατανάλωση αναλγητικών για τον 'άπλο' πονοκέφαλο είναι τεράστια, οι μισοί ασθενείς στα ιατρεία κεφαλαλγίας διαγιγνώσκονται τελικά με ΚΤΤ ενώ εξαιτίας της βασανιστικής και υποτροπιάζουσας μορφής της υποβαθμίζει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς, οδηγώντας σε συμπεριφορές αποφυγής (Ελληνική Εταιρία Κεφαλαλγίας, 1998).

Ενώ, παλαιότερα, η ΚΤΤ εθεωρείτο κυρίως ψυχογενής, ένας αριθμός μελετών υποστηρίζει την ύπαρξη μιας νευρολογικής βάσης, τουλάχιστον για τις σοβαρότερες υποκατηγορίες της ΚΤΤ. Η συχνή επεισοδιακή ΚΤΤ μπορεί να συσχετιστεί με σημαντική ανικανότητα και κάποιες φορές να δικαιολογεί θεραπεία με ακριβά φάρμακα. Αντίθετα, η μη συχνή επεισοδιακή ΚΤΤ, η οποία εμφανίζεται σε σχεδόν όλο τον πληθυσμό έχει προφανώς πολύ μικρή επίδραση στον ασθενή και δεν αξίζει μεγάλης προσοχής από τους επαγγελματίες υγείας. Η διάκριση μεταξύ της μη συχνής ΚΤΤ και της συχνής ΚΤΤ επιτρέπει να ταξινομηθούν αυτές οι κεφαλαλγίες, διαχωρίζει τα άτομα που τυπικά δεν χρειάζονται ιατρική φροντίδα, και εμποδίζει να διαγνωστεί όλος ο πληθυσμός με μια σοβαρή κεφαλαλγική διαταραχή.

Σε εργασίες με μεγάλο αριθμό ασθενών, περίπου το 1/3 του δείγματος με επίμονες ΚΤΤ διαγνώστηκε με συμπτώματα κατάθλιψης. Φαίνεται ότι το χρόνιο

άγχος ή η κατάθλιψη διαφόρων βαθμών βαρύτητας είναι παρόντα στην πλειοψηφία των ασθενών με ΚΤΤ (*Victor M. and Ropper A., 2003*).

Η συχνή επεισοδιακή κεφαλαλγία τύπου τάσεως περιγράφεται ως επεισόδια κεφαλαλγίας που μπορεί να διαρκέσουν από λεπτά ως ημέρες και που συμβαίνουν συχνά. Ο πόνος είναι τυπικά ετερόπλευρος, πιεστικός ή συσφιγκτικός ως προς την ποιότητα, με ελαφριά ως μέτρια ένταση και δεν επιδεινώνεται με τη συνήθη φυσική δραστηριότητα. Δεν υπάρχει ναυτία, αλλά είναι δυνατόν να υπάρχει φωτοφοβία ή ηχοφοβία. Χαρακτηριστικά, ένας ασθενής που υποφέρει από ΚΤΤ περιγράφει ένα σχεδόν καθημερινό αίσθημα πίεσης της κεφαλής από την πρωινή αφύπνιση έως την ώρα του ύπνου. Άλλοτε πάλι αναφέρεται ότι ξεκινάει το απόγευμα, μετά το τέλος της εργασίας και μπορεί να συνεχίζει μέχρι το άτομο να κατορθώσει να κοιμηθεί. Η πίεση, συνήθως, είναι συμμετρική, σαν ενόχληση, σαν βάρος ή σαν σφικτός επίδεσμος που περιβάλλει το κεφάλι. Τα αναλγητικά λίγες φορές βοηθούν ουσιαστικά αλλά ο ασθενής τα υπερκαταναλώνει με την ελπίδα της ανακούφισης.

Σύμφωνα με την ICHD3 beta τα διαγνωστικά της κριτήρια είναι:

A. Τουλάχιστον 10 επεισόδια κεφαλαλγίας, με συχνότητα κατά μέσο όρο 14 ημέρες το μήνα, για τουλάχιστον 3 μήνες (δηλαδή, αθροιστικά, για περισσότερες από 12, αλλά λιγότερες από 180 ημέρες το χρόνο), που πληρούν τα κριτήρια B-Δ.

B. Κεφαλαλγία διάρκειας 30 λεπτών μέχρι 7 ημερών.

Γ. Κεφαλαλγία που έχει τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά.

1. Αμφοτερόπλευρη εντόπιση.
2. Πιεστικός / συσφιγκτικός (όχι σφύζοντας) χαρακτήρας.
3. Ελαφρά ή μέτρια ένταση.
4. Μη επιδεινούμενη από φυσική δραστηριότητα, όπως η βάδιση ή το ανέβασμα σκάλας.

Δ. Και τα δύο από τα ακόλουθα:

1. Όχι ναυτία ή έμετος
2. Όχι πάνω από ένα από τα: φωτοφοβία/ηχοφοβία.

E. Να μην αντιπροσωπεύεται καλύτερα από άλλη διάγνωση της ICHD-3

2.5 Παθοφυσιολογία Κεφαλαλγίας τύπου τάσης

Παρότι έχει ευρέως διερευνηθεί, ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της ΚΤΤ συνεχίζει να βρίσκεται υπό συζήτηση και να έχει ατελώς εξηγηθεί. Φαίνεται πιθανό η ΚΤΤ να βασίζεται σε μια πρωτοπαθή διαταραχή του ρυθμιστικού συστήματος του πόνου στο κεντρικό νευρικό σύστημα, που περιλαμβάνει μια πιο γενικευμένη διαταραχή της αισθητικής οδού. Ενώ το όνομα της υποδηλώνει ότι ο πόνος προκύπτει από το άγχος και τη νευρική ένταση, δεν υπάρχει ξεκάθαρη απόδειξη που να δικαιολογεί την ψυχολογική ένταση σαν την κύρια αιτία (Hauser S., 2010). Θεωρείται ότι τόσο περιφερικοί όσο και κεντρικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΚΤΤ, παρόλο που ο πόνος, κλινικά, μοιάζει με τον πόνο από τους μυϊκούς ιστούς. Είναι περισσότερο πιθανό, επώδυνες ώσεις από τους περικρανιακούς μυς να παίζουν ρόλο στην μη συχνή επεισοδιακή ΚΤΤ και την συχνή επεισοδιακή ΚΤΤ, ενώ η ευαισθητοποίηση των κεντρικών οδών του πόνου στο κεντρικό νευρικό σύστημα, μέσω παρατεταμένων αλγαισθητικών ερεθισμάτων από του ιστούς των περικρανιακών μυών, φαίνεται να είναι υπεύθυνη για την χρόνια ΚΤΤ όσο και για τη μετατροπή της επεισοδιακής στη χρόνια μορφή (Ashina M., 2004; Milanov I B., 2004).

3. Παράγοντες πυροδότησης

3.1 Γενικά χαρακτηριστικά

Υποστηρίζεται ότι σχεδόν κάθε ένας κεφαλαλγικός ασθενής, αν ερωτηθεί, θα αναφέρει μια ευρεία λίστα παραγόντων που μόνοι τους ή σε συνδυασμό μεταξύ τους μπορεί να πυροδοτήσουν μια κρίση ημικρανίας ή κεφαλαλγίας τύπου τάσης. Παρότι όμως οι ασθενείς μπορούν να αναγνωρίσουν κάποιους εκλυτικούς παράγοντες, λίγοι είναι αυτοί που είναι ενήμεροι για την ύπαρξη του συνόλου τους.

Ψυχοπιεστικές συνθήκες, διαφορές τροφές, ερεθίσματα από το περιβάλλον, αλλαγές στο επίπεδο των ορμονών αποτελούν κάποια από τα πιο κοινά πλαίσια παραγόντων που επηρεάζουν τους κεφαλαλγικούς ασθενείς. Οι πιο συχνοί παράγοντες θεωρούνται ότι είναι το άγχος, ο θυμός, η απογοήτευση, η έμμηνος

ρύση, η κατανάλωση αλκοόλ ή συγκεκριμένων τροφών, οι διαταραχές του ύπνου, η κόπωση, η πείνα, κάποιες οσμές, οι θόρυβοι, ορισμένες μετεωρολογικές συνθήκες κ.α. (*Selby G. and Lance J.W., 1960; Van Den Bergh V. et al., 1987; Rasmussen B.K. and Olesen J., 1992; Robbins L., 1994*)

Υποστηρίζεται ότι οι παράγοντες πυροδότησης σαφώς δεν είναι η αιτία της κεφαλαλγίας αλλά ότι είναι ικανοί να προκαλέσουν ένα επεισόδιο. Κάθε άτομο που πάσχει από μια κεφαλαλγική διαταραχή φαίνεται να έχει ένα διακριτό και οπωσδήποτε ξεχωριστό 'κατάλογο' από παράγοντες που δρουν είτε μόνοι είτε σε συνδυασμό για να του προκαλέσουν πονοκέφαλο. Από μελέτες πρόεκυψε ότι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν κεφαλαλγία και σε άτομα που δεν πάσχουν από κάποια κατηγορία χρόνιας κεφαλαλγίας (*Scharff L. et al., 1995; Chabriat H. et al., 1999*), όπως η προεμμηνορυσιακή περίοδος, το stress, και το αλκοόλ.

Η κλινική εμπειρία έχει διδάξει το πόσο σημαντική είναι η αναγνώριση των παραγόντων πυροδότησης, καθώς όταν εφαρμόζεται ο κατάλληλος συνδυασμός αντιμετώπισης συγκεκριμένων παραγόντων, πολλοί ασθενείς επιτυγχάνουν την ικανοποιητική μείωση της συχνότητας των κρίσεων (*Blau J.N. and Thavapalan M., 1988*). Η αλλαγή νοοτροπίας ως προς τον τρόπο ζωής ενός κεφαλαλγικού ασθενή με απλές κινήσεις όπως η αποφυγή του αλκοόλ, η τήρηση ενός φυσιολογικού ωραρίου ύπνου, η αποφυγή έκθεσης σε κάποιες μετεωρολογικές παραμέτρους, τα τακτικά γεύματα μπορούν να αναβαθμίσουν την ποιότητα ζωής του.

Η ευαισθησία σε κάποιο παράγοντα δεν γίνεται αμέσως αντιληπτή από τους ασθενείς, γιατί μπορεί να μην προκαλεί πάντα κεφαλαλγία στο ίδιο άτομο. Αυτό το φαινόμενο παρατηρήθηκε και σε κάποιες μελέτες όπου διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες είχαν διαφορετική ευαισθησία στο αλκοόλ κατά τη διάρκεια της έμμηνης ρύσης σε σχέση με τον υπόλοιπο κύκλο (*Blau J.N. and Thavapalan M., 1988*). Η διαδικασία αναγνώρισης των εκλυτικών παραγόντων είναι ιδιαίτερα δύσκολη και χρονοβόρα διότι μπορεί να πάρει έως και δεκαετίες για να επιτευχτεί αλλά και εξαιτίας του γεγονότος ότι οι διάφοροι παράγοντες έχουν την τάση να μεταβάλλουν την επίδραση τους στα άτομα που πάσχουν από κεφαλαλγία με την πάροδο των ετών. Σημειώνεται ότι όσο αυξάνει η ηλικία του ασθενούς και η διάρκεια της νόσου τόσο ο αριθμός των παραγόντων πυροδότησης έχει την τάση να αυξάνει (*Van Den Bergh V. et al., 1987*).

3.2 Σημαντικότεροι παράγοντες

3.2.1 Stress

Οι ψυχολογικοί παράγοντες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στις κεφαλαλγίες. Υπάρχει μια πολύπλοκη διασύνδεση μεταξύ των παραγόντων πυροδότησης, της προσωπικότητας του ατόμου, των μηχανισμών διαχείρισης του stress, της χρονιότητας και της επιμονής των κεφαλαλγιών. Πάρα πολλές εργασίες, ειδικά για την ημικρανία, θεωρούν τα σημαντικά γεγονότα της ζωής του ατόμου, που προκαλούν έντονες συναισθηματικές αντιδράσεις, σαν τους κύριους παράγοντες πυροδότησης των κεφαλαλγιών (*Selby G. and Lance J.W., 1960; Van Den Bergh V. et al., 1987; Rasmussen B.K., 1993*). Υποστηρίζεται ότι η παρατεταμένη έκθεση σε στρεσογόνους παράγοντες μπορεί να συνεισφέρει στην αύξηση της συχνότητας των ημικρανικών επεισοδίων (*Osterman P.O. et al., 1980*).

Εκτός από τα σημαντικά γεγονότα φαίνεται ότι καθοριστικό ρόλο στην πυροδότηση των κεφαλαλγιών παίζουν και οι μικρές καθημερινές ενοχλητικές καταστάσεις που χαρακτηρίζουν τη ζωή του κάθε ατόμου όπως το άγχος που προκαλούν τα συνηθισμένα κοινωνικά, οικονομικά, εργασιακά προβλήματα αλλά και κάποιες περιβαλλοντικές συνθήκες όπως οι μεταβολές στον καιρό, διαφορές οσμές και θόρυβοι. Υποστηρίζεται ότι παρόμοιες μικρές ενοχλήσεις επηρεάζουν την υγεία περισσότερο από τα μεγάλα γεγονότα. Μάλιστα όχι τόσο ο αριθμός τους αλλά η σοβαρότητα τους όπως την αντιλαμβάνονται τα άτομα, θεωρείται καλύτερος δείκτης πρόγνωσης της συχνότητας και της έντασης της κεφαλαλγίας σε σχέση πάντα με τα μεγάλα γεγονότα της ζωής του ατόμου (*De Benedittis G.L., A., 1992; Fernandez E. and Sheffield J., 1995; Fernandez E. and Sheffield J., 1996*) τόσο στους άνδρες και στις γυναίκες όσο και στην ημικρανία και στην κεφαλαλγία τύπου τάσης (*Fernandez E. and Sheffield J., 1995*). Τα παιδιά και οι έφηβοι, επίσης, αναφέρουν ότι το άγχος του σχολείου, των εργασιών και των εξετάσεων είναι συχνή αιτία κεφαλαλγιών. Αντίστοιχα στους ενήλικες, πολλά επεισόδια κεφαλαλγίας εμφανίζονται σαν αντίδραση σε απαιτητικές επερχόμενες αγχογόνες υποχρεώσεις που οδηγούν τελικά σε ακύρωση πραγματοποίησής τους. Ακόμη, αξιοσημείωτο είναι ότι συνθήκες που αντικειμενικά θεωρούνται ευχάριστες ή επιβραβευτικές για το άτομο, μπορούν, επίσης, να πυροδοτήσουν κεφαλαλγίες. Είναι ξεκάθαρο ότι η ατομική αντίδραση είναι διαφορετική σε κάθε

συγκεκριμένη κατάσταση, βασίζεται στα ιδιοσυγκρασιακά χαρακτηριστικά του ατόμου και καθορίζεται από την ασυνείδητη και περίπλοκη εκτίμηση της δεδομένης κατάστασης. Οι κεφαλαλγικοί ασθενείς τόσο με ημικρανία όσο και κεφαλαλγία τύπου τάσης χρησιμοποιούν παρόμοιες τακτικές διαχείρισης του στρες αλλά διαφορετικές σε σχέση με άτομα χωρίς πονοκεφάλους. Υποστηρίζεται ότι η πλειοψηφία αυτών των ασθενών μπορούν ορθά να αναγνωριστούν μόνο και μόνο παρατηρώντας τον τρόπο που προσεγγίζουν το στρες (Ehde D.M., 1992). Επίσης, τα άτομα με χρόνια κεφαλαλγία βιώνουν πιο έντονα (με περισσότερα παράπονα) κάποια καθορισμένα επίπεδα στρες από ότι άτομα της ομάδας ελέγχου χωρίς όμως να παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης (Philips H.C. and Jahanshahi M., 1985)

Οι εκλυτικοί παράγοντες που εμφανίζονται στην καθημερινότητα την ημέρα της κεφαλαλγίας όσο και τις προηγούμενες ημέρες σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την έναρξη μιας κεφαλαλγίας (Levor R.M. et al., 1986; De Benedittis G.L., A., 1992) καθώς ο κεφαλαλγικός ασθενής αναφέρει απότομη και σημαντική αύξηση του αριθμού των μικρών πιεστικών παραγόντων (hassles) (De Benedittis G. et al., 1990; Sorbi M.J. et al., 1996; Spierings E.L. et al., 1996) αλλά και αυξημένα επίπεδα στρες (Kohler T. and Haimerl C., 1990). Η ένσταση που διατυπώνεται είναι ότι συχνά, συμπτώματα όπως η ευερεθιστότητα, η αλλαγή της διάθεσης, το αίσθημα κόπωσης και οι διαταραχές στον ύπνο που ανήκουν στο πλαίσιο της πρόδρομης φάσης μιας ημικρανίας ενισχύουν την υποκειμενική θεώρηση από την πλευρά του πάσχοντος ότι κάποια γεγονότα είναι ιδιαίτερα στρεσογόνα (Harrigan J.A. et al., 1984; Sorbi M.J. et al., 1996).

Μερικοί ασθενείς αναφέρουν το παράδοξο γεγονός ότι κάποια επεισόδια κεφαλαλγίας προκαλούνται χαρακτηριστικά σε περιόδους ελεύθερες άγχους. Αυτές ονομάζονται σαν κεφαλαλγίες του Σαββατοκύριακου και εμφανίζονται στην ηρεμία μετά από το έντονο στρες της καθημερινότητας. Τα δεδομένα από τις διαφορές μελέτες είναι αντιφατικά, με κάποιες να δείχνουν αυξημένη συχνότητα στα Σαββατοκύριακα (Osterman P.O. et al., 1980; Couturier E.G. et al., 1992) και με άλλες να μην συσχετίζουν τις κεφαλαλγίες με συγκεκριμένες ημέρες της εβδομάδας (Morrison D.P., 1990). Κάποιες από αυτές αναφέρουν ότι οι κεφαλαλγίες του Σαββατοκύριακου παρουσιάζονται συχνότερα στους ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα (Davies P.T. et al., 1991) και στους άντρες (Torelli P. et al., 1999a). Πιθανή εξήγηση αυτού του φαινομένου μπορεί να συσχετίζεται με τη αλλαγή του τρόπου

ζωής του ατόμου τις συγκεκριμένες ημέρες που χαρακτηρίζεται από συμπεριφορές εκλυτικές των κεφαλαλγιών όπως ο υπερβολικός ύπνος, η κατανάλωση αλκοόλ, η απόσυρση από τον καφέ και η ξεκούραση από τους καθημερινούς στρεσογόνους παράγοντες (Morrison D.P., 1990). Έτσι, αναφέρεται συχνά από τους ασθενείς, αύξηση της συχνότητας των κεφαλαλγιών σε περιόδους όπως των αργιών και των διακοπών όπου το άτομο βρίσκεται εκτός της συνηθισμένης ρουτίνας της εργασιακής ή σχολικής καθημερινότητας, χωρίς, όμως, αυτή η μορφή κεφαλαλγίας να αποτελεί ξεχωριστή νοσολογική οντότητα αλλά έναν εκλυτικό παράγοντα υποκείμενης πρωτοπαθούς κεφαλαλγικής διαταραχής (Torelli P. et al., 1999b).

3.2.2 Διατροφικοί παράγοντες

Οι διαιτητικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν μια υποκατηγορία κεφαλαλγικών ασθενών. Οι διάφορες μελέτες υποδεικνύουν μεγάλες αποκλίσεις, με τα ποσοστά να κυμαίνονται από 10-50%, όπου οι ασθενείς πιστεύουν ότι οι κρίσεις τους μπορεί να πυροδοτηθούν από τη διατροφή τους. (Peatfield R.C. et al., 1984; Rasmussen B.K., 1993; Peatfield R.C., 1995). Πάντως, μελέτες με συγκεκριμένους τροφικούς παράγοντες και ομάδες ελέγχου (control) δεν έχουν καταφέρει να αποδείξουν κάποια σχέση μεταξύ του διαιτολογίου και των επεισοδίων της κεφαλαλγίας. Οι Wober και συν. μελέτησαν προοπτικά ημερολόγια κεφαλαλγικών ασθενών που κάλυπταν 28000 ημέρες και περιλάμβαναν διάφορους τύπους φαγητού χωρίς να βρουν καμία συσχέτιση με την πιθανή πρόκληση κεφαλαλγίας (Wober C. et al., 2007).

Στην καθημερινή κλινική πράξη, είναι συχνό το γεγονός, πολλοί ασθενείς, ακόμα και μετά από σύσταση των ιατρών τους, να τίθενται σε αυστηρή δίαιτα αποφυγής τροφών όπως η σοκολάτα, το κόκκινο κρασί, τα τυριά και άλλα γαλακτοκομικά, κάποιες πικάντικες τροφές κ.α., σαν σύνολο, χωρίς να έχει προηγουμένως διερευνηθεί αν κάποιος από αυτούς τους παράγοντες διαδραματίζει κάποιο ουσιαστικό ρόλο στη φυσική ιστορία των πονοκεφάλων του συγκεκριμένου ατόμου. Στη μελέτη του Peatfield περισσότεροι από το 50% των ημικρανικών ασθενών είχαν αλλάξει το διαιτολόγιο τους ή απέφευγαν συγκεκριμένες τροφές (Peatfield R.C., 1995). Επίσης, συχνά αναφέρεται από τους ασθενείς κάποιο επεισόδιο κεφαλαλγίας που στο παρελθόν εμφανίστηκε μετά

από κατανάλωση κάποιας συγκεκριμένης τροφής και έκτοτε οι ασθενείς την απομάκρυναν από το διαιτολόγιό τους έχοντας συμπεράνει ότι πυροδοτούν τις κεφαλαλγίες του. Κάποιες μελέτες κατέγραψαν ότι περίπου το 20% των ασθενών που παρακολουθούνταν σε νευρολογική κλινική ανέφεραν ευαισθησία στη σοκολάτα, στο τυρί και στα όξινα φρούτα, συνήθως και στα τρία μαζί (Peatfield R.C. et al., 1984; Peatfield R.C., 1995) ενώ άλλες δεν ανίχνευσαν κάποια ιδιαίτερη συσχέτιση (Moffett A. et al., 1972; Ryan R.E., Jr., 1974).

Από τη βιβλιογραφία διαπιστώνει κανείς ότι ένα ικανό ποσοστό ασθενών πιστεύει ότι το τυρί και τα άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα μπορεί να πυροδοτήσουν μια κρίση κεφαλαλγίας. Τα στοιχεία όμως από τις μελέτες που ασχολήθηκαν με αυτές τις τροφές που περιέχουν τυραμίνη είναι αντιφατικά. Σε κάποιες υποστήριξαν ότι επεισόδια ημικρανίας μπορούν να πυροδοτηθούν από την τυραμίνη σε ημικρανικούς με γνωστή ευαισθησία στις τροφές (Kohlenberg R.J., 1982), ενώ άλλες δεν κατάφεραν να το αποδείξουν (Moffett A. et al., 1972; Forsythe W.I. and Redmond A., 1974). Ο Peatfield το 1984 κατέγραψε ότι το 15% των ημικρανικών απέφευγαν με δική τους πρωτοβουλία συστηματικά την κατανάλωση τυριών (Peatfield R.C. et al., 1984).

Επίσης, η σοκολάτα παραδοσιακά αναφέρεται από τους ασθενείς σαν παράγοντας πυροδότησης με αποτέλεσμα οι ειδικοί να ασχοληθούν ιδιαίτερα με τις αγγειοδραστικές αμίνες όπως η φαινυλεθιλαμίνη που περιέχει. Η ικανότητα της σοκολάτας να προκαλέσει κεφαλαλγία διέφερε μεταξύ των διπλών - τυφλών δοκιμών αλλά φάνηκε ότι σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών κάποιες κρίσεις πυροδοτήθηκαν από αυτή (Moffett A.M. et al., 1974; Gibb C. et al., 1991; Marcus D. et al., 1997). Στις μελέτες, πάντως, του Moffett και του Marcus η σοκολάτα δεν φάνηκε να προκαλεί κεφαλαλγία περισσότερο από ότι το placebo (Moffett A.M. et al., 1974; Marcus D. et al., 1997).

Η ένσταση που υπάρχει είναι ότι επειδή σε αρκετές φορές στα πρόδρομα συμπτώματα της ημικρανίας συγκαταλέγεται και το αίσθημα της βουλιμίας, εξαιτίας του οποίου τα άτομα καταναλώνουν σοκολάτα, όταν παρουσιάζεται η κεφαλαλγία, οι ασθενείς την συνδυάζουν με την συγκεκριμένη ουσία σαν πυροδοτητή μιας κρίσης και όχι σαν το πρώτο σύμπτωμα της (Blau J.N., 1990a).

3.2.2.1 Καφές

Η κατανάλωση καφέ (*Griffiths R.R. et al., 1990; Scharff L. et al., 1995*) αλλά και η απόσυρση από τον καφέ (*Silverman K. et al., 1992*) συνδυάζονται από κάποιους ασθενείς με την εμφάνιση κεφαλαλγίας. Οι Shirlow και Mathers παρατήρησαν ότι στην καθημερινή λήψη 240 mg καφεΐνης το σχετικό ρίσκο για κεφαλαλγία ήταν 1.3 συγκριτικά με αυτούς που δεν έπιναν καφέ (*Shirlow M.J. and Mathers C.D., 1985*). Αντίθετα, ο Rasmussen σε μια επιδημιολογική μελέτη το 1993 δεν κατάφερε να συσχετίσει την κατανάλωση καφέ με την επίπτωση της ημικρανίας και της κεφαλαλγίας τύπου τάσης (*Rasmussen B.K., 1993*). Η απόσυρση από τον καφέ φαίνεται να έχει λιγότερα αντιφατικά αποτελέσματα στις μελέτες. Στην εργασία του Silverman πάνω από τους μισούς ασθενείς του δείγματος με μέση κατανάλωση 235mg καφεΐνης τη μέρα παρουσίασαν κεφαλαλγία διάφορης έντασης μετά τη χορήγηση placebo (*Silverman K. et al., 1992*). Χαρακτηριστικά, οι κεφαλαλγίες εξαιτίας της αποχής εμφανίζονται 12-24 ώρες μετά την τελευταία δόση, κορυφώνονται στις 20-48 ώρες και συνδυάζονται με κόπωση, ευερεθιστότητα, ανησυχία, ναυτία, αδυναμία συγκέντρωσης (*Griffiths R.R. and Woodson P.P., 1988*).

3.2.2.2 Φρούτα και λαχανικά

Τα φρούτα και ειδικά τα όξινα, οι τομάτες και τα φασόλια περιέχουν τις ουσίες οκταπαμίνη και συνεφρίνη, που θεωρούνται ικανές να πυροδοτήσουν κεφαλαλγίες σε ασθενείς που έχουν ευαισθησία σε αυτές. Αρκετά συχνά αναφέρονται από τους κεφαλαλγικούς ασθενείς σαν εκλυτικοί παράγοντες των κεφαλαλγιών τους (*Stewart I. and Wheaton T.A., 1964; Grant E.C., 1979*).

3.2.2.3 Αλκοόλ

Σημαντικός αριθμός ασθενών θεωρεί ότι το αλκοόλ μπορεί να πυροδοτήσει μια κεφαλαλγία με τα ποσοστά στις διαφορές μελέτες να κυμαίνονται από 10-50% (*Van Den Bergh V. et al., 1987; Rasmussen B.K., 1993; Peatfield R.C., 1995*). Φαίνεται ότι υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ αλκοολούχων ποτών με το φαγητό σε μια υποομάδα ημικρανικών ασθενών που επηρεάζει τις κεφαλαλγίες τους (*Peatfield R.C., 1995*). Εκτός από τις τροφές φάνηκε σε μια άλλη εργασία το 1999 με ασθενείς που έπασχαν από κεφαλαλγία χωρίς αύρα ότι η κατανάλωση

αλκοόλ σε περιόδους έντονου στρες συσχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με αύξηση της συχνότητας των ημικρανικών κρίσεων (Nicolodi M. and Sicuteri F., 1999). Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι μικρή ποσότητα αλκοόλ δεν αυξάνει σημαντικά την συχνότητα εμφάνισης επεισοδίου.

Το κόκκινο κρασί και το λευκό παρότι έχουν παρόμοια συγκέντρωση αλκοόλ (Littlewood J.T. et al., 1988) διαφέρουν στο γεγονός ότι μόνο το κόκκινο προκαλεί αρτηριακή αγγειοδιαστολή (Flesch M. et al., 1998). Σε μια διπλή τυφλή μελέτη που χρησιμοποίησε βότκα με γεύση κόκκινου κρασιού και κόκκινο κρασί, φάνηκε ότι ασθενείς με γνωστή ευαισθησία στο κόκκινο κρασί ανέπτυσαν κεφαλαλγία πιο συχνά καταναλώνοντας αυτό και όχι τη βότκα (Littlewood J.T. et al., 1988). Το κύριο συστατικό που δίνει στο κόκκινο κρασί την ικανότητα να προκαλεί κεφαλαλγίες θεωρείται ότι είναι η τυραμίνη με δευτερεύον τις φλαβονοειδείς φαινόλες (Hannah P. et al., 1988). Διαφορές ανάμεσα στην ημικρανία με αύρα και χωρίς αύρα φάνηκαν στην εργασία των Rasmussen και Olesen, όπου τα οινοπνευματώδη ποτά αναφέρθηκαν να προκαλούν κεφαλαλγία σε ποσοστό 28% στην ημικρανία χωρίς αύρα αλλά μόνο στο 8% στην ημικρανία με αύρα (Rasmussen B.K. and Olesen J., 1992).

3.2.2.4 Λοιπές τροφές

Το όξινο γλουταμινικό νάτριο, η ασπαρτάμη και το νιτρώδες νάτριο που χρησιμοποιούνται σε προπαρασκευασμένες τροφές, φαγητά σε κονσέρβες, σάλτσες, αλλαντικά, προϊόντα χωρίς ζάχαρη (light) θεωρείται ότι είναι ικανές να πυροδοτήσουν κεφαλαλγίες (Henderson W.R. and Raskin N.H., 1972; Lipton R.B. et al., 1989; Holzhammer J. and Wober C., 2006). Η συχνότητα που οι ασθενείς αναφέρουν την ασπαρτάμη στην ημικρανία και την ΚΤΤ δεν διέφερε στην μελέτη του Scarff και συν. (Scharff L. et al., 1995).

3.2.2.5 Παγωμένες τροφές - Παγωτό

Υπάρχει ειδική νοσολογική οντότητα στην κατάταξη των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών που ονομάζεται κεφαλαλγία από ψυχρά ερεθίσματα (παλιότερα λεγόταν ice-cream headache), όμως και ασθενείς που υποφέρουν από

ημικρανία ή κεφαλαλγία τύπου τάσης αναφέρουν ότι μπορεί να επηρεαστούν από την κατανάλωση τέτοιων τροφών (*Raskin N.H. and Knittle S.C., 1976; Bird N. et al., 1992*)

3.2.2.6 Πείνα - Παράλειψη γευμάτων

Αναφέρεται συχνά στη βιβλιογραφία ότι η πείνα είτε από παράλειψη γευμάτων είτε από νηστεία αποτελεί δυνητικό παράγοντα πυροδότησης κεφαλαλγιών, κυρίως της ημικρανίας (*Hockaday J.M. et al., 1971; Robbins L., 1994; Dalkara T. and Kilic K., 2013*). Σε μελέτη με 56 φοιτητές με ημικρανία ή ΚΤΤ, η επίδραση της αποχής από το φαγητό για 19 ώρες έδειξε ότι η πείνα μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη κεφαλαλγίας (*Martin P.R. and Seneviratne H.M., 1997*). Ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια κεφαλαλγική διαταραχή αναπτύσσουν πονοκέφαλο μετά από νηστεία πιο συχνά σε σχέση με αυτούς που πάσχουν από μη χρόνιες κεφαλαλγίες (*Mosek A. and Korczyn A.D., 1995*). Εργασίες από μουσουλμανικές χώρες έχουν δείξει ότι είναι συχνές οι κεφαλαλγίες κατά τη διάρκεια θρησκευτικών περιόδων όπου δεν επιτρέπεται η κατανάλωση φαγητού και υγρών στη διάρκεια της ημέρας (*Mosek A. and Korczyn A.D., 1995; Awada A. and Al Jumah M., 1999; Abu-Salameh I. et al., 2010*). Ο μηχανισμός δράσης αυτού του παράγοντα είναι άγνωστος αλλά κάποιοι συγγραφείς τον συνδέουν με την υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με άλλες συνυπάρχουσες συνθήκες (*Torelli P. et al., 2009*). Μελέτες που σύγκριναν την ημικρανία με την ΚΤΤ ανέδειξαν μια μεγαλύτερη επίπτωση στην πρώτη ή δεν βρήκαν καμιά ουσιαστική διαφορά (*Rasmussen B.K., 1993; Peatfield R.C., 1995; Chabriat H. et al., 1999; Spierings E. et al., 2001*)

3.2.3 Διαταραχές του ύπνου

Μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με κεφαλαλγίες χαρακτηρίζει κυρίως τις αλλαγές στις ώρες ύπνου είτε μειωμένες είτε αυξημένες ως έναν από τους πιο σημαντικούς εκλυτικούς παράγοντες των επεισοδίων κεφαλαλγίας τους (*Blau J.N., 1982; Blau J.N., 1990b; Scharff L. et al., 1995; Kikuchi H. et al., 2011*). Από μελέτες έχει καταγραφεί ότι συγκεκριμένες φάσεις του ύπνου όπως τα στάδια III, IV και REM σε ύπνο κατά τη διάρκεια της ημέρας μπορούν να προκαλέσουν ημικρανία (*Dexter J.D., 1979*). Ο βαθύς ύπνος εμφανίζεται συχνότερα τις νύχτες που

προηγούνται μιας ημικρανικής κρίσης σε σχέση με αυτές που δεν ακολουθούνται από ημικρανία (*Dexter J.D. and Weitzman E.D., 1970; Dexter J.D., 1979*).

3.2.4 Διακυμάνσεις των ορμονών του φύλου

Η συσχέτιση μεταξύ εμμήνου ρήσεως και ημικρανίας έχει καταγραφεί σε πολλές μελέτες ενώ στην ΚΤΤ σαφώς λιγότερες. Δυο επιδημιολογικές μελέτες σύγκριναν τους δυο υποτύπους κεφαλαλγίας, ως προς τη συχνότητα που αναφέρουν οι ασθενείς την έμμηνο ρήση σαν πυροδοτητή κεφαλαλγίας και δεν παρατηρηθήκαν διαφορές. (*Rasmussen B.K., 1993; Zivadinov R. et al., 2003*). Στην ωορρηξία δεν φαίνεται να τεκμηριώνεται κάποια σχέση με τη συχνότητα των επεισοδίων κεφαλαλγίας (*Macgregor E.A. and Hackshaw A., 2004*). Δεν έχει ακόμα ξεκαθαριστεί ποιο ρόλο διαδραματίζει η χρήση αντισυλληπτικών καθώς από τις μελέτες προκύπτουν αντιφατικά αποτελέσματα

3.2.5 Άσκηση - Σεξουαλική δραστηριότητα

Η άσκηση θεωρείται ότι μπορεί να προκαλεί επεισόδια σε ασθενείς με πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες. Αυτό συμβαίνει σε περιπτώσεις με ημικρανία ή οικογενειακό ιστορικό ημικρανίας τόσο σε αγύμναστα άτομα όσο και σε αθλητές (*Pascual J. et al., 1996*). Έχουν αναφερθεί δραστηριότητες όπως το τρέξιμο, διάφορα σπορ, ακόμα και ο χορός και το κολύμπι (*Indo T. and Takahashi A., 1990; Mizoguchi K. et al., 1990*) τα οποία δεν είναι απαραίτητο να είναι σε αυξημένη ένταση αλλά μπορεί και η παρατεταμένη διάρκεια τους (*Diamond S., 1982; Massey E.W., 1982*) να πυροδοτήσει την κεφαλαλγία. Για τη συγκεκριμένη ικανότητα της άσκησης να προκαλεί κεφαλαλγίες, μπορεί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο και άλλες καταστάσεις που συνδυάζονται με αυτή όπως η αφυδάτωση, η ζέστη, η τυχόν αλλαγή των βαρομετρικών συνθηκών (*Dalessio D.J., 1974*).

3.2.6 Μετεωρολογικές παράμετροι

Πολλοί είναι οι ασθενείς που αναφέρουν ότι επηρεάζονται από συγκεκριμένες καιρικές συνθήκες ή από τις αλλαγές τους. Στις διάφορες εργασίες έχουν μελετηθεί οι καταιγίδες, ο ψυχρός και ζεστός καιρός, ο άνεμος, η υγρασία, η αλλαγή της βαρομετρικής πίεσης κ.α. (Gomersall J.D. and Stuart A., 1973; Montgomery G.T., 1994; Prince P. et al., 2004; Zebenholzer K. et al., 2011). Σε κάποιες εξ αυτών παρατηρήθηκε κάποια επίδραση στις κεφαλαλγίες (Osterman P.O. et al., 1980; De Matteis G. et al., 1994) ενώ σε άλλες όχι (Kugler J. and Laub M., 1978; Villeneuve P.J. et al., 2006). Η παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο καταγράφεται σε σημαντικό ποσοστό ημικρανικών ασθενών σαν πιθανός εκλυτικός παράγοντας (Vijayan N. et al., 1980). Σε δυο μελέτες, οι ασθενείς με ημικρανία ανέφεραν πιο συχνά πονοκέφαλο εξαιτίας των αλλαγών του καιρού σε σχέση με αυτούς που έπασχαν από κεφαλαλγία τύπου τάσης (Chabriat H. et al., 1999; Spierings E. et al., 2001) ενώ σε αυτή του Rasmussen το αποτέλεσμα ήταν ανάποδο (Rasmussen B.K., 1993)

3.2.7 Περιβαλλοντολογικοί Παράγοντες

3.2.7.1 Λάμπεις

Κάποιοι κεφαλαλγικοί ασθενείς έχουν παρατηρήσει ότι λάμπεις όπως από κεραυνούς, φώτα που τρεμοπαίζουν ή αναβοσβήνουν, από την τηλεόραση ή τον κινηματογράφο ακόμα και από τα φώτα των διερχόμενων αυτοκινήτων μπορούν να τους προκαλέσουν οπτική ενόχληση με τελικό αποτέλεσμα την πυροδότηση ενός πονοκεφάλου (Martin P.R.T., H., 1999; Nedeltchev K. et al., 2004)

3.2.7.2 Θόρυβοι

Καθημερινοί δυσάρεστοι ήχοι αλλά και μουσική σε συνάρτηση πάντα με την ένταση, τη διάρκεια και τη ποιότητα τους μπορούν να προκαλέσουν αλλά κυρίως να επιδεινώσουν μια κεφαλαλγία σε ευαίσθητους στους θορύβους κεφαλαλγικούς ασθενείς (Martin P.R. et al., 2005)

3.2.7.3 Οσφρητικά ερεθίσματα

Αρκετές μυρωδιές κυρίως δυσάρεστες όπως από τη βενζίνη, τα απορρυπαντικά, το τσιγάρο (*Volans G.N. and Castleden C.M., 1976*), τις μπογιές αλλά και ευχάριστες όπως από αρώματα, καλλυντικά και σαμπουάν επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό μια ομάδα κυρίως ημικρανικών ασθενών (*Kelman L., 2004; Wober C. et al., 2007*)

3.3 Μηχανισμός δράσης των παραγόντων πυροδότησης

Μόνο υποθέσεις έχουν διατυπωθεί γύρω από τον τρόπο δράσης των εκλυτικών παραγόντων στις κεφαλαλγίες. Το 2005, οι Burstein και Jakubowski διατύπωσαν την άποψη ότι οι διαφορετικοί παράγοντες πυροδότησης μιας κρίσης ημικρανίας, ενεργοποιούν διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, που αναστέλλουν τελικά τη συμπαθητική νεύρωση των μηνίγγων. Παράγοντες όπως το στρες και τα αρώματα ενεργοποιούν πολλαπλά υποθαλαμικά, λιμπικά και φλοιώδη συστήματα που περιλαμβάνουν νευρώνες που συνδέονται με τους προγαγγλιακούς παρασυμπαθητικούς νευρώνες του άνω σιαλικού πυρήνα. Αυτός με τη σειρά του ενεργοποιεί τους μεταγαγγλιακούς παρασυμπαθητικούς πυρήνες του σφηνουπερώιου γαγγλίου με τελικό αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή και την τοπική απελευθέρωση φλεγμονωδών μορίων που ενεργοποιούν μηνιγγικούς αλγαισθητικούς υποδοχείς (*Burstein R. and Jakubowski M., 2005*).

Σύμφωνα με τον Chakravarty, οι παράγοντες, αναγνωρίσιμοι ή μη, πρέπει να είναι παρόντες σε όλα τα επεισόδια ημικρανίας και να προκαλούν την έναρξη της φλοιωδώς διαχεόμενης καταστολής (CSD) σε ένα υπερδιεγερμένο ημικρανικό εγκεφαλικό φλοιό. Ο συγγραφέας υποστηρίζει ότι το δεύτερο σημείο που δρουν οι παράγοντες είναι στο επίπεδο του τριδυμικού πυρήνα στο στέλεχος, σε μια υποθετική 'πύλη' όπου ανερχόμενες ώσεις ημικρανικού πόνου ανταγωνίζονται κατερχόμενες ανασταλτικές ώσεις από τους ρυθμιστικούς νευρώνες του στελέχους για να εισέλθουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Προτείνει, επίσης, ότι αυτή η πύλη ελέγχεται από τους 5HT υποδοχείς, θεωρία που έχει τη βάση της στο γεγονός ότι σε αυτούς τους υποδοχείς δρουν οι τριπτάνες, δηλ. η κύρια κατηγορία φαρμάκων για την αντιμετώπιση μιας ημικρανικής κρίσης (*Chakravarty A., 2010*)

3.4 Διαχείριση (coping) των παραγόντων πυροδότησης

Μόλις τεθεί η διάγνωση μιας κεφαλαλγικής διαταραχής, ο ειδικός θα πρέπει προσεκτικά να αναζητήσει μαζί με τον ασθενή του πιθανούς παράγοντες που προκαλούν την έναρξη των επεισοδίων κεφαλαλγίας του. Όταν ο ασθενής αντιληφτεί πόσο μεγάλο είναι το πεδίο των δυνητικών παραγόντων και πόσο σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν, τότε θα συνειδητοποιήσει την ανάγκη καταγραφής τους σε ένα ημερολόγιο κεφαλαλγίας ώστε με την πάροδο του χρόνου να αναγνωρίζονται όλο και περισσότεροι (αν υπάρχουν, βεβαίως), γεγονός που ουσιαστικά είναι το πρώτο βήμα για την ορθή διαχείρισή τους. Με τη συστηματική καθημερινή καταγραφή των πιθανών παραγόντων, κάθε ασθενής θα αναγκαστεί να αλλάξει τον τρόπο αντίδρασης, συμπεριφοράς και εν τέλει τον τρόπο ζωής του αντιμετωπίζοντας διαφορετικά συγκεκριμένες καταστάσεις και παράγοντες που παρατήρησε ότι είναι δυνατό να του προκαλέσουν ένα επεισόδιο κεφαλαλγίας.

Οι ασθενείς που είναι ευαίσθητοι σε κάποιες τροφές οφείλουν να διαφοροποιήσουν το διαιτολόγιό τους αποκλείοντας αυτές, παρόλο που όπως αναφέρεται σε μελέτες αυτός ο χειρισμός από μόνος του δεν πρόκειται να αποφέρει ολοκληρωτικά αποτελέσματα (*Peatfield R.C. et al., 1984*). Για να τεθεί ο ασθενής σε αυστηρή δίαιτα θα πρέπει να έχει καθορισθεί επακριβώς και να έχει επανειλημμένως συνδεθεί η έναρξη επεισοδίων κεφαλαλγίας με έναν συγκεκριμένο παράγοντα. Σημαντικό είναι επίσης να τηρείται μια σταθερή ρουτίνα ως προς τις συνολικές ώρες και ωράριο του ύπνου τόσο τις καθημερινές όσο και τις ημέρες αργίας. Σταθερό μοτίβο χρειάζεται και η διατροφή ώστε να μην παραλείπονται γεύματα και αναπτύσσεται αίσθημα πείνας ή μείωση στα επίπεδα της γλυκόζης. Κάποιοι παράγοντες δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν όπως πχ η αλλαγή της βαρομετρικής πίεσης και η έμμηνος ρύση αλλά οι περισσότεροι είναι δυνατό μέσω προσωπικών επιλογών να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά. Το στρες, που θεωρείται σαν ο σημαντικότερος παράγοντας πυροδότησης, απαιτεί υιοθέτηση από την πλευρά του ατόμου συγκεκριμένων συμπεριφορών διαχείρισής του. Οι συμπεριφορικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αποδειχθούν αποτελεσματικότερες από τις συνήθεις προφυλακτικές φαρμακευτικές αγωγές (*Holroyd K.A. and Penzien D.B., 1990; Blanchard E.B., 1992;*

Andrasik F., 2004) και τα αποτελέσματα τους να διαρκέσουν από 1 έως 6 χρόνια (*Lisspers J. and Ost L.G., 1990*).

Οι μελέτες των δυο τελευταίων δεκαετιών συνηγορούν στην άποψη ότι η παραδοσιακή κλινική συμβουλή της αποφυγής των παραγόντων που προκαλούν κεφαλαλγία είναι αναποτελεσματική καθώς τα όποια οφέλη την μείωση των κεφαλαλγιών για σύντομο χρονικό διάστημα υπερκαλύπτονται από μια αύξηση τους σε μεγαλύτερο χρονικό ορίζοντα λόγω της μειωμένης ανοχής στους παράγοντες πυροδότησης σε επόμενη έκθεση σε αυτούς. Ο Martin θεωρεί ότι μια τακτική ελεγχόμενης έκθεσης σε κάποιους παράγοντες πυροδότησης μπορεί να αποφέρει αποτελέσματα. Φαίνεται να αξίζει να δοκιμαστεί η έκθεση στον παράγοντα, έως το σημείο λίγο πριν προκληθεί η κεφαλαλγία, αυξάνοντας τη διάρκεια ή την ένταση της, καθώς προχωρά η διαδικασία απευαισθητοποίησης στον συγκεκριμένο παράγοντα (*Martin P.R., 2001*). Παρομοίως, προτάθηκε και από τους Martin και Macleod το 2009 μια στρατηγική αντιμετώπισης (coping) των παραγόντων σε αντίθεση με την αποφυγή τους διότι με αυτό τον τρόπο συμπεριλαμβάνεται τόσο η τακτική της αποφυγής όσο και αυτή της προσέγγισης/αντιμετώπισης και έκθεσης στους παράγοντες (*Martin P.R. and Macleod C., 2009*).

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. Σκοπός

Ο κύριος στόχος της μελέτης είναι να διερευνήσει τους παράγοντες πυροδότησης της ημικρανίας με αύρα, της ημικρανίας χωρίς αύρα και της κεφαλαλγίας τύπου τάσης σε δείγμα κεφαλαλγικών ασθενών από μια ελληνική νευρολογική κλινική και να συγκρίνει τη συχνότητα και την πιθανότητα εμφάνισης τους σε αυτές τις υποκατηγορίες κεφαλαλγίας. Κατά δεύτερον, να αξιολογήσει κατά πόσον τα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης καθώς και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών επηρεάζουν τις απαντήσεις τους γύρω από τους εκλυτικούς παράγοντες των κεφαλαλγιών τους.

5. Μέθοδος

5.1 Περιγραφή του δείγματος

Πρόκειται για μια μελέτη παρατήρησης που έλαβε χώρα στο τμήμα των εξωτερικών ιατρείων της νευρολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών 'Η Παμμακάριστος' για διάστημα ενός έτους, μεταξύ του Φεβρουαρίου του 2013 και του Φεβρουαρίου του 2014. Το νοσοκομείο βρίσκεται σε κεντρική περιοχή της πρωτεύουσας και υποδέχεται ασθενείς κυρίως χαμηλής και μέσης οικονομικής τάξης. Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από ασθενείς που προσήλθαν για πρώτη φορά στο νοσοκομείο προβάλλοντας την κεφαλαλγία σαν την κύρια συμπτωματολογία τους ή άτομα που παρακολουθούνταν σε τακτική βάση στα εξωτερικά νευρολογικά ιατρεία με γνωστό ιστορικό κεφαλαλγικής διαταραχής.

5.2 Περιγραφή της διαδικασίας

Οι ασθενείς, αρχικά, υποβάλλονταν σε αντικειμενική νευρολογική εξέταση και στη συνέχεια συμπλήρωναν ένα προσχεδιασμένο ερωτηματολόγιο. Σε δεύτερη φάση, ο ερευνητής έλεγχε τις απαντήσεις και έκανε διευκρινιστικές ερωτήσεις και παρατηρήσεις ώστε να εκτιμήσει την ακρίβεια και τη σαφήνεια των αποκρίσεων του ασθενούς.

Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε στο πρώτο μέρος του :

A) τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς (ηλικία, φύλο, οικογενειακή κατάσταση, αριθμό παιδιών, επίπεδο μόρφωσης, επαγγελματική απασχόληση)

B) τον τρόπο ζωής του (άσκηση / άθληση, ώρες ύπνου/ημέρα, χρόνο επέλευσης ύπνου, κατανάλωση αλκοόλ και καφέ, κάπνισμα) και

Γ) τα χαρακτηριστικά της κεφαλαλγίας του (διάρκεια νόσου, συχνότητα επεισοδίων, διάρκεια επεισοδίων, παρουσία αύρας, ένταση, συνοδά συμπτώματα, ικανότητα επιτέλεσης επαγγελματικής εργασίας και καθημερινών δραστηριοτήτων). Με βάση αυτές τις πληροφορίες, ο ερευνητής κατέτασσε τους ασθενείς στις διάφορες μορφές κεφαλαλγίας χρησιμοποιώντας τα αναθεωρημένα κριτήρια της Διεθνούς Ταξινόμησης της Κεφαλαλγίας για το 2013 (*Committee of the International Headache Society, 2013*). Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν άτομα που διαγνώστηκαν με 1) Ημικρανία χωρίς αύρα 2) Ημικρανία με αύρα και 3) Κεφαλαλγία τύπου τάσης

Στο κύριο τμήμα του ερωτηματολογίου υπήρχε μια λίστα με 35 προκαθορισμένους παράγοντες πυροδότησης κεφαλαλγίας (επιλεγμένους με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία) όπου οι ασθενείς καλούνταν να απαντήσουν, σε μια κλίμακα 4 επιλογών (ποτέ/ σπάνια/ συχνά/ πάντα), ως προς την πιθανότητα κάποιος από αυτούς να τους προκαλούν κρίση κεφαλαλγίας.

Οι παράγοντες χωρίζονταν σε :

A) διαιτητικούς (πείνα, παράλειψη γευμάτων, γαλακτοκομικά προϊόντα, σοκολάτα, αλκοόλ, καφές, αποχή από καφέ, φρούτα/λαχανικά, λιπαρά γεύματα, παγωμένες τροφές)

B) ορμονικούς (έμμηνος ρύση, προεμμηνορρυσιακή περίοδος)

Γ) σχετιζόμενους με τον ύπνο (αυξημένη διάρκεια ύπνου, έλλειψη ύπνου, αλλαγές στο ωράριο του ύπνου)

Δ) περιβαλλοντικούς (αλλαγές στον καιρό, θερμός/ψυχρός καιρός, βροχή, αέρας, ηλιοφάνεια, λάμπεις από φώτα/κεραυνούς, θόρυβοι, αυξημένο υψόμετρο, ατμοσφαιρική ρύπανση, καπνός από τσιγάρο, μυρωδιές από αρώματα/φαγητά/απορρυπαντικά/ βενζίνη)

Ε) στρεσογόνους (έντονο στρεσογόνο γεγονός, συναισθηματική φόρτιση από υπερβολική χαρά/λύπη, ηρεμία μετά από έντονο στρες) και

ΣΤ) σχετιζόμενους με διάφορες δραστηριότητες (άσκηση, άρση βάρους, σεξουαλική επαφή, κόπωση, ανάπαυση, ταξίδια).

Τέλος οι ασθενείς συμπλήρωναν την κλίμακα HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale) σε ελληνική μετάφραση και στάθμιση για να εκτιμηθούν τα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης του τελευταίου χρονικού διαστήματος. Αυτή αποτελείται από 14 ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής για τη διερεύνηση πιθανής αγχώδους και καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και το άθροισμα που προκύπτει από τα επιμέρους σκορ (0-3) που αντιστοιχούν στις απαντήσεις αξιολογείται ανάλογα με την έκταση του με μέγιστο το 21 (φυσιολογική κατάσταση: 0-7, ήπια διαταραχή: 8-10, μέτρια διαταραχή: 11-14 και σοβαρή διαταραχή: 15-21) (Μιχόπουλος Ι. και συν, 2007). Για τον προσδιορισμό των ασθενών με έντονα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης, εφαρμόστηκε εμπειρική διχοτόμηση, όπου σκορ που περιλαμβάνονταν στο ανώτερο τεταρτημόριο (75%) των παρατηρήσεων καταχωρήθηκαν σαν θετικά. Αυτές οι δυαδικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση μας.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έδωσαν ενυπόγραφη συγκατάθεση ότι ενημερώθηκαν τόσο για τους σκοπούς της όσο και για το γεγονός ότι τα προσωπικά τους στοιχεία δε θα δημοσιευτούν.

Το δείγμα της μελέτης περιλάμβανε, τελικά, 116 ασθενείς με ημικρανία χωρίς αύρα, ημικρανία με αύρα και κεφαλαλγία τύπου τάσης

5.3 Κριτήρια αποκλεισμού

Κατά τη συλλογή του δείγματος αποκλείστηκαν ασθενείς:

- α) με ηλικίες κάτω των 18 και άνω των 70 ετών
- β) που η συνολική διάρκεια της κεφαλαλγικής τους διαταραχής ήταν μικρότερη των 12 μηνών

γ) που συνυπήρχε άλλος τύπος κεφαλαλγίας, πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής (από τραυματισμό ή από άλλη υποκείμενη νευρολογική νόσο) και ιδιαίτερα η περίπτωση της κεφαλαλγίας από κατάχρηση φάρμακων

δ) οι οποίοι δεν ήταν πνευματικά ή νοητικά ικανοί να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο

ε) με σοβαρή ψυχιατρική νόσο

στ) που ελάμβαναν προφυλακτική αγωγή για την κεφαλαλγία, ώστε να αποφευχθεί η πιθανότητα να επηρεαστούν οι απαντήσεις τους, και τέλος

ζ) που αρνήθηκαν να συμμετάσχουν.

5.4 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 17.0 για Windows. Οι αποκρίσεις στον τομέα των παραγόντων πυροδότησης διχοτομηθήκαν και οι απαντήσεις 'ποτέ / σπάνια' θεωρήθηκαν σαν αρνητικές ενώ αυτές με 'συχνά / πάντα' σαν θετικές για την παρουσία ή μη του παράγοντα. Εφαρμόστηκαν μέθοδοι περιγραφικής στατιστικής για την ανάλυση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και στοιχείων του τρόπου ζωής (σχετική συχνότητα, μέση τιμή, τυπική απόκλιση). Ο έλεγχος της συσχέτισης μεταξύ των παραγόντων πυροδότησης και των τύπων κεφαλαλγίας έγινε με το στατιστικό κριτήριο X^2 του Pearson και το Fisher's Exact. Σαν μέτρο της συσχέτισης μεταξύ των υποτύπων κεφαλαλγίας και των παραγόντων πυροδότησης υπολογίστηκε ο προσαρμοσμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (adjusted odds ratio) με τη χρήση λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιώντας την κεφαλαλγία τύπου τάσης σαν βασική κατηγορία. Στον έλεγχο συμπεριλήφθη και ο αριθμός των παραγόντων πυροδότησης ανά άτομο ως ανεξάρτητη μεταβλητή. Το επίπεδο σημαντικότητας των στατιστικών ελέγχων ορίστηκε στο $\alpha=5\%$ και τα διαστήματα εμπιστοσύνης στο 95%.

6. Αποτελέσματα

6.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 116 πάσχοντες από ημικρανία με αύρα, χωρίς αύρα και κεφαλαλγία τύπου τάσης, εκ των οποίων οι 93 είναι γυναίκες (80,2%) και οι 23 άνδρες (19,8%). Η μέση ηλικία είναι 40,7 (τυπική απόκλιση: 13,0) έτη με διάμεση τιμή τα 39 έτη, εύρος 51 έτη και ακραίες τιμές τα 18 και τα 69 έτη. Οι γυναίκες είχαν μέση ηλικία 40,5 (τυπική απόκλιση: 13,1) έτη και οι άνδρες 41,6 (τυπική απόκλιση: 12,7) έτη. Χωριζόμενοι σε ηλικιακές ομάδες, οι ασθενείς κατανέμονται ως εξής: στην ομάδα από 18 έως 29 ετών ανήκουν 20 άτομα (17,2%), από 30 έως 49 ετών αντιστοιχούν 66 (56,9%) και από 50-69 είναι 30 άτομα (25,9%)

Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν έγγαμοι σε ποσοστό 57,8%, οι άγαμοι ήταν το 29,3% ενώ οι υπόλοιποι ήταν διαζευγμένοι ή χήροι. Ο μέσος όρος του αριθμού των τέκνων που έχουν αποκτήσει είναι 1,3 ενώ το 40,5% του δείγματος δεν έχει κανένα τέκνο.

Στον τομέα της εκπαίδευσης, καταγράφηκε ότι η πλειοψηφία έχει τριτοβάθμιο επίπεδο σπουδών σε ποσοστό 44,8% και ακολούθησαν οι απόφοιτοι λυκείου με 35,3%. Μόνο 4 άτομα από 116 που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν χωρίς υποχρεωτική εκπαίδευση. Ως προς την απασχόληση, το 58,6% του δείγματος δήλωσε ότι είναι ενεργό επαγγελματικά ενώ το 41,4% άνεργο. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ανάμεσα στις υποκατηγορίες κεφαλαλγίας που εξετάζουμε. Τα δημογραφικά στοιχεία συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δημογραφικά στοιχεία του δείγματος, συνολικά και ανά ομάδα κεφαλαλγίας.

	Σύνολο (N=116)	ΗΧΑ (N=47)	ΗΜΑ (N=41)	ΚΤΤ (N=28)	P- value
Φύλο – αριθ.(%)					
Ανδρες	23 (19,8)	11(23,4)	4 (9,8)	8 (28,6)	0,110
Γυναίκες	93 (80,2)	36 (76,6)	37 (90,2)	20 (71,4)	
Ηλικιακή Ομάδα – αριθ. (%)					
18-29	20 (17,2)	8 (17,0)	7 (17,1)	5 (17,9)	0,923
30-49	66 (56,9)	28 (59,6)	24 (58,5)	14 (50,0)	
50-69	30 (25,9)	11 (23,4)	10 (24,4)	9 (32,1)	
Οικογενειακή Κατάσταση – αριθ. (%)					
Άγαμος/η	34 (29,3)	14 (29,8)	13 (31,7)	7 (25,0)	0,989
Παντρεμένος/η	67 (57,8)	26 (55,3)	23 (56,1)	18 (64,3)	
Διαζευγμένος/η	13 (11,2)	6 (12,8)	4 (9,8)	3 (10,7)	
Χήρος/α	2 (1,7)	1 (2,1)	1 (2,4)	0 (0,0)	
Επίπεδο Εκπαίδευσης - αριθ. (%)					
Χωρίς βασική	4 (3,4)	1(2,1)	2 (4,9)	1 (3,6)	0,576
Δημοτικό Σχολείο	13 (11,2)	8 (17,0)	3 (7,3)	2 (7,1)	
Γυμνάσιο	6 (5,2)	2 (4,3)	2 (4,9)	2 (7,1)	
Λύκειο	41 (35,3)	19 (40,4)	11 (26,8)	11 (39,3)	
Ανώτατη/Ανώτερη	52 (44,8)	17 (36,2)	23 (56,1)	12 (42,8)	
Επαγγελματική Κατάσταση – αριθ. (%)					
Εργαζόμενος	68 (58,6)	31 (66,0)	24 (58,5)	13 (46,4)	0,252
Άνεργος	48 (41,4)	16 (34,0)	17 (41,5)	15 (53,6)	

ΗΧΑ: Ημικρανία χωρίς αύρα, ΗΜΑ: Ημικρανία με αύρα, ΚΤΤ: Κεφαλαλγία τύπου τάσης

6.2 Χαρακτηριστικά τρόπου ζωής

Κατεγράφησαν ορισμένα χρήσιμα στοιχεία γύρω από τον τρόπο ζωής και τις συνήθειες των ατόμων. Οι ασθενείς κατά μέσο όρο αφιερώνουν σε φυσικές δραστηριότητες περίπου 2 ώρες την εβδομάδα, κοιμούνται 6,9 ώρες την ημέρα, αναφέροντας 29 περίπου λεπτά μέχρι την επέλευση του ύπνου, πίνουν περίπου 1,5 καφέ και ελάχιστο αλκοόλ την ημέρα ενώ τέλος καπνίζουν περίπου 7

τσιγάρα την ημέρα. Κατά τη σύγκριση των χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής του δείγματος μεταξύ των τριών κεφαλαλγικών διαταραχών δεν πρόεκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Αυτά συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2 :Χαρακτηριστικά τρόπου ζωής του δείγματος, συνολικά και ανά ομάδα κεφαλαλγίας.

	Σύνολο (N=116)	ΗΧΑ (N=47)	ΗΜΑ (N=41)	ΚΤΤ (N=28)	P- value
Φυσική Άσκηση – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (Ωρες)	2,0(2,7)	1,6(2,3)	2,2(2,7)	2,3(3,4)	0,607
Διάρκεια Ύπνου – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (Ωρες)	6,9(1,2)	7,1(1,3)	6,9(1,3)	6,6(1,1)	0,101
Χρόνος μέχρι την επέλευση του ύπνου – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (Λεπτά)	29,3(26,0)	26,5(21,5)	29,0(31,3)	34,3(24,8)	0,243
Καφές – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (Ποτήρια/ημέρα)	1,4(1,0)	1,4(1,0)	1,5(1,0)	1,3(1,0)	0,740
Αλκοόλ – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (Ποτά/ημέρα)	0,2(0,5)	0,1(0,5)	0,2(0,4)	0,3(0,5)	0,135
Κάπνισμα – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (Τσιγάρα/ημέρα)	6,9(10,9)	7,8(11,6)	5,7(9,7)	7,3(11,7)	0,656

ΗΧΑ: Ημικρανία χωρίς αύρα, ΗΜΑ: Ημικρανία με αύρα, ΚΤΤ: Κεφαλαλγία τύπου τάσης

6.3 Χαρακτηριστικά κεφαλαλγίας

Με βάση τα κριτήρια ταξινόμησης των κεφαλαλγικών διαταραχών της Διεθνούς Εταιρίας Κεφαλαλγίας (ICHD III–beta) (*Committee of the International Headache Society, 2013*) τα άτομα του δείγματος έπασχαν από ημικρανία χωρίς αύρα σε ποσοστό 40,5% (n=47, γυναίκες: 36/ανδρες: 11), από ημικρανία με αύρα 35,3% (n=41, γυναίκες: 37/ανδρες: 4) και από κεφαλαλγία τύπου τάσης 24,1% (n=28, γυναίκες: 20/ανδρες: 8).

Η μέση διάρκεια της κεφαλαλγικής διαταραχής στο δείγμα είναι τα 13,1 έτη με διάμεσο τα 10 έτη ενώ η συχνότητα κυμάνθηκε στα 5,7 επεισόδια το μήνα με διάμεσο τα 3 επεισόδια. Κάθε κρίση κεφαλαλγίας παρουσιάζει διάρκεια με μέση τιμή 16,7 ώρες και διάμεσο 9,5 ώρες. Η συνήθης μέση ένταση της κεφαλαλγίας είναι 7,6 σε κλίμακα από το 1 έως το 10 με διάμεσο το 8 και προκαλεί μέτρια

ανικανότητα για εργασία και για απασχόληση με τις καθημερινές δραστηριότητες με μέση τιμή 2,1 και διάμεσο 2,0 σε κλίμακα από το 1 έως το 3. Χρησιμοποιώντας μη παραμετρικές δοκιμασίες για ανεξάρτητα δείγματα (Kruskal Wallis), φάνηκε ότι όλα τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά της κεφαλαλγίας διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις 3 υποομάδες κεφαλαλγίας. Τα χαρακτηριστικά συνοψίζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά Κεφαλαλγίας του δείγματος, συνολικά και ανά ομάδα κεφαλαλγίας

	Σύνολο (N=116)	ΗΧΑ (N=47)	ΗΜΑ (N=41)	ΚΤΤ (N=28)	P- value
Διάρκεια Νόσου – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (Χρόνια)	13,1(11,9)	14,1(12,1)	16,1(12,1)	6,9(9,1)	<0,001
Συχνότητα Επεισοδίων – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (αριθμός/μήνας)	5,7(4,9)	3,9(3,2)	3,5(2,3)	11,6(5,2)	<0,001
Διάρκεια Επεισοδίων – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (Ωρες)	16,3(16,6)	19,7(17,5)	18,6(17,5)	7,1(9,2)	<0,001
Ένταση Επεισοδίων – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (1-10)	7,6(1,7)	8,1(1,2)	7,9(1,6)	6,4(1,9)	<0,001
Ανικανότητα για Εργασία – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (1-3)	2,2(0,8)	2,2(0,8)	2,4(0,7)	1,7(0,8)	0,003
Ανικανότητα για Καθημερινές Δραστηριότητες – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (1-3)	2,1(0,8)	2,2(0,9)	2,4(0,7)	1,6(0,7)	<0,001

ΗΧΑ: Ημικρανία χωρίς αύρα, ΗΜΑ: Ημικρανία με αύρα, ΚΤΤ: Κεφαλαλγία τύπου τάσης

6.4 Συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης

Από την ανάλυση της κλίμακας HADS διαπιστώθηκε ότι το 25,9% του δείγματος κατέγραψε υψηλά επίπεδα αγχώδους συμπτωματολογίας και ότι το 14,7% παρουσίαζε συμπτώματα κατάθλιψης. Μεταξύ της ημικρανίας με αύρα, χωρίς αύρα και κεφαλαλγίας τύπου τάσης δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Αντίθετα, φάνηκε ότι οι γυναίκες σχετίζονταν σε μεγαλύτερο βαθμό τόσο με το άγχος ($p=0.037$) όσο και με την κατάθλιψη ($p=0.022$) συγκριτικά με τους άνδρες (πίνακα 4).

Πίνακας 4: Scores άγχους και κατάθλιψης στην κλίμακα HADS συνολικά και ανά ομάδα κεφαλαλγίας

	Σύνολο (N=116)	HXA (N=47)	HMA (N=41)	KTT (N=28)	P- value
Σκορ Άγχους – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (1-21)	7,5(4,2)	7,3(3,8)	8,0(4,3)	7,4(4,9)	0,798
Σκορ Κατάθλιψης – μέση τιμή (τυπική απόκλιση) (1-21)	6,0(3,9)	6,6(3,9)	5,3(3,8)	6,1(4,0)	0,213

HXA: Ημικρανία χωρίς αύρα, HMA: Ημικρανία με αύρα, KTT: Κεφαλαλγία τύπου τάσης

6.5 Χαρακτηριστικά των παραγόντων πυροδότησης

6.5.1 Σύγκριση του αριθμού των παραγόντων πυροδότησης ανά άτομο

Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών ανέφερε ότι παρουσιάζει πολλαπλούς παράγοντες που πυροδοτούν τα επεισόδια κεφαλαλγίας τους. Μόνο 2(1,7%) άτομα δεν ανέφεραν κάποιο πιθανό πυροδοτητή. Ο μέσος αριθμός των παραγόντων στο δείγμα της έρευνας ήταν 9,8 ανά άτομο (Τυπική απόκλιση:5.4, Διάμεση τιμή:9). Οι γυναίκες ανέφεραν περισσότερους παράγοντες (Μέση τιμή:10,2, τυπική απόκλιση:5,3, διάμεση τιμή: 9) σε σχέση με τους άνδρες (Μέση τιμή:8,04, τυπική απόκλιση:5,2, διάμεση τιμή:7), χωρίς όμως να παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.053$).

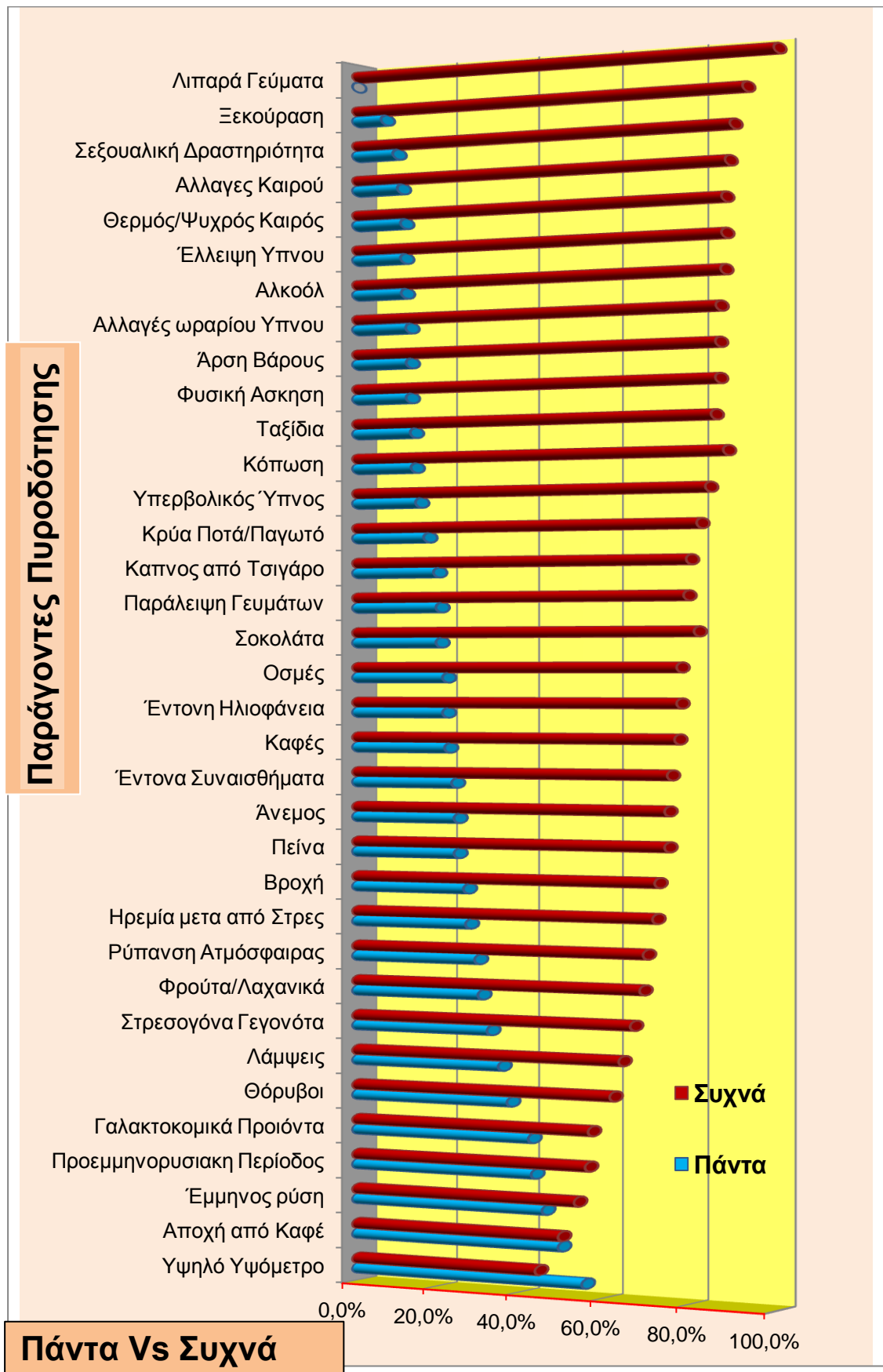
Μελετώντας τα δεδομένα διαπιστώνεται ότι τα άτομα με ημικρανία με αύρα ανέφεραν, στατιστικά σημαντικά ($p < 0.001$) περισσότερους παράγοντες συγκριτικά με τις άλλες 2 ομάδες. Η μέση τιμή του αριθμού των παραγόντων πυροδότησης στις τρεις ομάδες παρατήρησης ήταν: για την ΗΧΑ 8,1 (τυπική απόκλιση:4,3, διάμεση τιμή:8), για την ΗΜΑ 12,6 (τυπική απόκλιση:5,4, διάμεση τιμή:12) και για την ΚΤΤ 8,4 (τυπική απόκλιση:5,4, διάμεση τιμή:7).

6.5.2 Πιθανότητα να πυροδοτηθεί μια κεφαλαλγία από συγκεκριμένο παράγοντα

Οι περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν ότι οι παράγοντες που μπορούν να τους προκαλέσουν ένα επεισόδιο κεφαλαλγίας, παρουσιάζουν την τάση να εμφανίζονται σε συχνή παρά σε μόνιμη βάση. Συγκεκριμένα, στους 33 από τους 35 παράγοντες πυροδότησης, η πλειοψηφία των απαντήσεων ήταν “συχνά” και λιγότερες “πάντα”. Οι εξαιρέσεις ήταν στους παράγοντες αποχή από τον καφέ και υψηλό υψόμετρο. Επίσης, μόνο στους παράγοντες σοκολάτα ($p = 0,021$) και ατμοσφαιρική ρύπανση ($p = 0.027$) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 κατηγορίες κεφαλαλγιών. Συνολικά, οι ασθενείς που είχαν κάποιον παράγοντα πυροδότησης της κεφαλαλγίας τους, κατά 76% απάντησαν ‘συχνά’ και κατά 24% ‘πάντα’.

Στο γράφημα 1 παρουσιάζεται ξεχωριστά ο κάθε παράγοντας πυροδότησης ως προς την πιθανότητα να εμφανιστεί ‘συχνά’ έναντι ‘πάντα’ στα άτομα που είναι ευαίσθητα σε αυτόν.

Γράφημα 1: Οι απαντήσεις ‘Συχνά’ έναντι ‘Πάντα’ στην πιθανότητα να προκαλέσει ένας παράγοντας κεφαλαλγία



6.5.3 Συχνότητα εμφάνισης των παραγόντων πυροδότησης και σύγκριση μεταξύ των δυο φύλων

Οι δυο πιο συχνοί παράγοντες πυροδότησης που προέκυψαν από τη μελέτη, αφορούσαν ψυχοπιεστικές συνθήκες και ήταν τα στρεσογόνα γεγονότα (83,62%) και οι καταστάσεις με έντονα συναισθήματα (70,69%). Πιο συγκεκριμένα, ήταν στις πρώτες 2 θέσεις συνολικά στο δείγμα, στις γυναίκες, στους άνδρες καθώς και στις τρεις ομάδες κεφαλαλγίας που εξέτασε αυτή η μελέτη. Ακολούθησαν η έμμηνος ρύση στο γυναικείο πληθυσμό (55,91%), η έλλειψη ύπνου (50,86%), η κόπωση (47,41%), οι αλλαγές στον καιρό (46,55%), η προεμμηνουρυσιακή περίοδος στις γυναίκες (41,94%) και οι διάφορες οσμές (38,90%). Στις τελευταίες θέσεις ήταν, κατ'ακολουθίαν, τα λιπαρά γεύματα, η σεξουαλική δραστηριότητα και το υψηλό υψόμετρο. Μεταξύ των 2 φύλων δεν προέκυψαν ιδιαίτερες στατιστικά σημαντικές διαφορές, με εξαίρεση τους θορύβους ($p=0,021$) και τα έντονα συναισθήματα ($p=0,090$) που ήταν πιο συχνοί παράγοντες στις γυναίκες. Στα τελευταία αποτελέσματα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χαμηλή αντιπροσώπευση των ανδρών στο δείγμα της μελέτης. Συνολικά οι σχετικές συχνότητες των παραγόντων πυροδότησης τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και στα δυο φύλα παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5: Κατανομή των συχνοτήτων των παραγόντων πυροδότησης, συνολικά και στα δυο φύλα

Παράγοντες Πυροδότησης	Φύλο			P-Value
	Σύνολο (%)	Γυναίκες (%)	Άνδρες (%)	
Στρεσογόνα γεγονότα	83,62	87,10	69,57	0,058
Έντονα συναισθήματα	70,69	76,34	47,83	0,009
Έμμηνος Ρύση	55,91	55,91	-	-
Έλλειψη Ύπνου	50,86	51,61	47,83	0,745
Κόπωση	47,41	49,46	39,13	0,372
Αλλαγές του καιρού	46,55	47,31	43,48	0,741
Προεμμηνορυσιακή Περίοδος	41,94	41,94	-	-
Οσμές	38,79	40,86	30,43	0,352
Θερμός/Ψυχρός Καιρός	36,21	35,48	39,13	0,746
Αλλαγές στο Ωράριο του Ύπνου	32,76	33,33	30,43	0,790
Θόρυβοι	31,9	36,56	13,04	0,021
Πείνα	31,03	30,11	34,78	0,667
Ηρεμία μετά από στρες	31,03	32,26	26,09	0,562
Ταξίδια	30,17	27,96	39,13	0,304
Παράλειψη Γευμάτων	29,31	26,88	39,13	0,257
Αλκοόλ	28,45	24,73	43,48	0,083
Υπερβολικός Ύπνος	27,59	27,96	26,09	1,000
Απόχη από καφέ	25,86	24,73	30,43	0,600
Άνεμος	24,14	20,43	39,13	0,071
Έντονη Ηλιοφάνεια	23,28	24,73	17,39	0,444
Καπνός από Τσιγάρο	21,55	24,73	8,70	0,102
Βροχή	18,97	17,2	26,09	0,375
Σοκολάτα	18,97	20,43	13,04	0,559
Κατανάλωση Καφέ	18,97	21,51	8,70	0,168
Ρύπανση της ατμόσφαιρας	17,24	19,35	8,70	0,250
Κρύα Ποτά/ Παγωτό	14,66	15,05	13,04	1,000
Φυσική Άσκηση	12,93	13,98	8,70	0,536
Άρση Βάρους	12,93	11,83	17,39	0,732
Ξεκούραση	12,07	13,98	4,35	0,296
Γαλακτοκομικά Προϊόντα	12,07	13,98	4,35	0,296
Λάμπεις	12,07	12,90	8,70	0,733
Λαχανικά/Φρούτα	11,21	12,90	4,35	0,305
Λιπαρά Γεύματα	8,62	9,68	4,35	0,478
Σεξουαλική Δραστηριότητα	8,62	7,53	13,04	0684
Υψηλό Υψόμετρο	7,76	8,60	4,35	0,686

6.5.4 Σύγκριση των παραγόντων πυροδότησης μεταξύ των τριών υποτύπων κεφαλαλγίας

Κατά τη σύγκριση των συχνοτήτων των παραγόντων πυροδότησης ανάμεσα στις 3 κεφαλαλγικές διαταραχές, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ημικρανία με αύρα κατέγραψαν την υψηλότερη συχνότητα σχεδόν σε όλες τις κατηγορίες των παραγόντων. Χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία χ^2 του Pearson, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για τους ακόλουθους παράγοντες: υπερβολικές ώρες ύπνου, προεμμηνορυσιακή περίοδο, στρεσογόνα γεγονότα, ζεστός/κρύος καιρός, χαλάρωση μετά από έντονο στρες, έμμηνος ρύση, άνεμος, καταστάσεις με έντονα συναισθήματα, λάμπεις, πείνα και έντονης ηλιοφάνειας, οι οποίοι αναφέρθηκαν περισσότερο στην ΗΜΑ. Στην κεφαλαλγία τύπου τάσης ανεδείχθησαν υψηλότερες συχνότητες στους παράγοντες: φυσικές δραστηριότητες, κόπωση, άρση βάρους, και ξεκούραση, χωρίς όμως να προκύψει στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Τέλος στην ημικρανία χωρίς αύρα καταγράφηκαν πιο συχνά οι παράγοντες: φρούτα/λαχανικά και παγωμένο νερό/παγωτό, χωρίς ούτε εδώ να συσχετιστούν στατιστικά σημαντικά.

Οι σχετικές συχνότητες των παραγόντων πυροδότησης και η σύγκριση τους στις 3 ομάδες παρατήρησης παρουσιάζονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6: Σύγκριση των συχνοτήτων των παραγόντων πυροδότησης στις 3 ομάδες κεφαλαλγίας

Παράγοντες Πυροδότησης	ΤΥΠΟΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ			
	ΗΧΑ (%)	ΗΜΑ (%)	ΚΤΤ (%)	P Value
Υπερβολικός Ύπνος	17,02	46,34	17,86	0,004
Προεμμηνορυσιακή Περίοδος	27,66	51,22	17,86	0,008
Στρεσογόνα γεγονότα	72,34	95,12	85,71	0,011
Θερμός/Ψυχρός Καιρός	25,53	53,66	28,57	0,015
Ηρεμία μετά από στρες	17,02	43,90	35,71	0,018
Έμμηνος Ρύση	31,91	60,98	42,86	0,022
Άνεμος	17,02	39,02	14,29	0,023
Έντονα συναισθήματα	57,45	82,93	75,00	0,027
Λάμπεις	8,51	21,95	3,57	0,043
Πείνα	31,91	41,46	14,29	0,044
Έντονη Ηλιοφάνεια	17,02	36,59	14,29	0,046
Αλκοόλ	27,66	39,02	14,29	0,071
Καπνός από Τσιγάρο	14,89	34,15	14,29	0,057
Παράλειψη Γευμάτων	31,91	36,59	14,29	0,097
Βροχή	14,89	29,27	10,71	0,106
Θόρυβοι	23,40	43,90	28,57	0,112
Ρύπανση της ατμόσφαιρας	8,51	24,39	21,43	0,112
Απόχη από καφέ	17,02	34,15	28,57	0,167
Υψηλό Υψόμετρο	4,26	14,63	3,57	0,179
Οσμές	36,17	48,78	28,57	0,212
Σεξουαλική Δραστηριότητα	6,38	14,63	3,57	0,217
Αλλαγές του καιρού	38,3	56,10	46,43	0,247
Αλλαγές στο Ωράριο του Ύπνου	29,79	41,46	25,00	0,309
Φυσική Άσκηση	10,64	9,76	21,43	0,357
Κόπωση	40,43	51,22	53,57	0,451
Ταξίδια	31,91	34,15	21,43	0,484
Λαχανικά/Φρούτα	14,89	9,76	7,14	0,609
Έλλειψη Ύπνου	48,94	56,10	46,43	0,690
Λιπαρά Γεύματα	6,38	12,20	7,14	0,698
Άρση Βάρους	10,64	12,20	17,86	0,728
Σοκολάτα	17,02	21,95	17,86	0,831
Κατανάλωση Καφέ	17,02	21,95	17,86	0,831
Γαλακτοκομικά Προϊόντα	10,64	14,63	10,71	0,877
Ξεκούραση	10,64	12,20	14,29	0,897
Κρύα Ποτά/ Παγωτό	14,89	14,63	14,29	1,000

6.6 Στάθμιση των παραγόντων πυροδότησης με τα κοινωνικοδημογραφικά δεδομένα, τα αγχώδη και καταθλιπτικά συμπτώματα

Χρησιμοποιώντας τα κοινωνικοδημογραφικά δεδομένα σε συνδυασμό με τα στοιχεία της κλίμακας HADS και εφαρμόζοντας πολυκατηγορική λογιστική παλινδρόμηση έγινε στάθμιση των παραγόντων πυροδότησης με τα κοινωνικοδημογραφικά δεδομένα, τα αγχώδη και καταθλιπτικά συμπτώματα. Παρατηρήθηκε ότι η συσχέτιση της ημικρανίας με αύρα με μεγαλύτερο αριθμό αναφερόμενων παραγόντων ανά άτομο σε σχέση τις άλλες 2 κατηγορίες κεφαλαλγίας, παρέμεινε στατιστικά σημαντική [OR: 1.21(1.06-1.375)]. Επίσης, με την ίδια μέθοδο, διαπιστώθηκε ότι η πλειοψηφία των απαντήσεων για τους παράγοντες πυροδότησης δεν επηρεάζεται από τα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης του συγκεκριμένου ατόμου, με εξαίρεση τους παράγοντες 'λάμψεις' και 'παράλειψη γευμάτων' (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Ανάλυση των παραγόντων πυροδότησης της ΗΜΑ vs ΚΤΤ (βασική κατηγορία) με και χωρίς στάθμιση με το άγχος και την κατάθλιψη

Παράγοντες Πυροδότησης	OR (95%CI)	Στάθμιση με Άγχος OR(95%CI)	Στάθμιση με Κατάθλιψη OR (95%CI)
Υπερβολικός Ύπνος	3,97 (1,26-12,49)*	4,02(1,27-12,68) *	3,79(1,19-12,04) *
Προεμμηνορρυσιακή Περίοδος	4,83 (1,54-15,17) **	4,80(1,53-15,10) **	4,64(1,47-14,69) **
Στρεσογόνα γεγονότα	3,25 (0,55-19,12)	3,53(0,58-21,23)	3,40(0,57-20,11)
Θερμός/Ψυχρός Καιρός	2,89 (1,04 – 8,06)*	3,05(1,08-8,63) *	3,02(1,07-8,50) *
Ηρεμία μετά από στρες	1,41 (0,52 – 3,79)	1,37(0,50-3,75)	1,37(0,51-3,71)
Έμμηνος Ρύση	2,08 (0,78 – 5,53)	2,12(0,79-5,65)	2,19(0,82-5,88)
Άνεμος	3,84 (1,12-13,14)*	3,83(1,10-13,29) *	3,63(1,04-12,61) *
Έντονα συναισθήματα	1,62 (0,48 – 5,27)	1,65(0,50-5,40)	1,73(0,53-5,68) *
Λάμπεις	7,59 (0,90-63,80)	12,93(1,32-126,69) *	9,54(1,07-85,07) *
Πείνα	4,25 (1,25-14,50)*	4,24(1,24-14,49) *	4,15(1,21-14,21) *
Έντονη Ηλιοφάνεια	3,46 (1,01-11,90)*	3,60(1,04-12,50) *	4,20(1,15-15,25) *
Αλκοόλ	3,84(1,12-13,14) *	3,82(1,12-13,11) *	3,90(1,13-13,44) *
Καπνός από Τσιγάρο	3,11(0,90-10,75)	3,20(0,92-11,13)	3,20(0,92-11,17)
Παράλειψη Γευμάτων	3,46(1,01-11,90) *	3,68(1,05-12,85) *	3,39(0,98-11,70)
Βροχή	3,49(0,87-13,62)	3,53(0,89-14,05)	3,34(0,84-13,24)
Θόρυβοι	1,96(0,70-5,46)	2,15(0,74-6,24)	2,16(0,75- 6,17)
Ρύπανση της ατμόσφαιρας	1,18(0,37-3,73)	1,21(0,38-3,87)	1,31(0,40-4,26)
Απόχη από καφέ	1,29(0,45-3,68)	1,30(0,45-3,69)	1,25(0,43-3,57)
Υψηλό Υψόμετρο	4,63(0,52-40,77)	4,75(0,53-42,05)	5,11(0,56-46,21)
Οσμές	2,38(0,85-6,62)	2,50(0,88-7,05)	2,50(0,89-7,04)
Σεξουαλική Δραστηριότητα	4,63(0,52-40,77)	1,28(0,42-3,85)	4,53(0,51-40,08)
Αλλαγές του καιρού	1,47(0,56-3,87)	1,44(0,46-4,50)	1,52(0,57- 4,03)
Αλλαγές στο Ωράριο του Ύπνου	2,12(0,74-6,11)	2,27(0,77-6,67)	2,17(0,75-6,28)
Φυσική Άσκηση	0,40(0,10-1,56)	0,40(0,10-1,61)	0,41(0,10-1,62)
Κόπωση	0,91(0,34-2,38)	0,95(0,35-2,59)	0,97(0,36-2,58)
Ταξίδια	1,90(0,63-5,77)	1,92(0,63-5,84)	1,85(0,61-5,64)
Λαχανικά/Φρούτα	1,40(0,24-8,25)	1,49(0,25-8,96)	1,60(0,26-9,70)
Έλλειψη Ύπνου	1,47(0,56-3,87)	1,55(0,58-4,16)	1,61(0,60-4,33)
Λιπαρά Γεύματα	1,80(0,32-10,04)	2,05(0,35-12,13)	1,76(0,31-9,83)
Άρση Βάρους	0,64(0,16-2,45)	0,63(0,16-2,42)	0,66(0,17-2,57)
Σοκολάτα	1,29(0,38-4,37)	1,32(0,39-4,46)	1,24(0,36-4,22)
Κατανάλωση Καφέ	1,29(0,38-4,37)	1,34(0,39-4,56)	1,39(0,40-4,79)
Γαλακτοκομικά Προϊόντα	1,43(0,32-6,26)	1,55(0,34-7,03)	1,61(0,35-7,32)
Ξεκούραση	0,83(0,20-3,42)	0,87(0,21-3,62)	0,92(0,22-3,89)
Κρύα Ποτά/ Παγωτό	1,03(0,26-4,03)	1,05(0,26-4,17)	1,05(0,49-8,29)

Επίπεδο σημαντικότητας: *= $<0,05$ και **= $<0,01$

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, OR: Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων

7. Συζήτηση

7.1 Συχνότητα και πιθανότητα εμφάνισης των παραγόντων πυροδότησης κεφαλαλγίας

Η προηγηθείσα ανάλυση των δεδομένων που προέκυψαν από τη μελέτη κατέδειξε εμφατικά ότι σχεδόν όλοι οι συμμετέχοντες (98,28%) σε αυτή, είχαν μια, τουλάχιστον, θετική απάντηση όταν κλήθηκαν να επιλέξουν από μια προκαθορισμένη λίστα παραγόντων πυροδότησης των κεφαλαλγιών ενώ οι περισσότεροι από αυτούς κατέγραψαν πολλαπλούς παράγοντες. Το ποσοστό είναι ιδιαίτερα υψηλό καθώς ελήφθησαν υπόψιν μόνο οι καταχωρίσεις που περιλάμβαναν τις απαντήσεις 'συχνά' και 'πάντα' ενώ δεν προσμετρήθηκαν οι αποκρίσεις 'σπάνια', ώστε με αυτή τη διαδικασία να μπορέσουν να εξαχθούν πιο ασφαλή τελικά συμπεράσματα. Παράλληλα, στο δείγμα της μελέτης αναφέρθηκαν σε ποσοστό 95.7% τουλάχιστον 2 παράγοντες πυροδότησης ανά άτομο, με τα ποσοστά ανάμεσα στις 3 ομάδες κεφαλαλγίες να κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν για την ημικρανία από τον Kelman (94,60%) τους Fukui και συν. (95,50%) και τους Baldacci και συν. (100%) αλλά όχι και για την κεφαλαλγία τύπου τάσης καθώς σε μια επιδημιολογική μελέτη στην Κροατία από τους Zivadínov και συν. το ποσοστό ήταν 54,90% και σε μια πρόσφατη στην Κίνα από τους Wang και συν. ήταν 64.20% (*Zivadínov R. et al., 2003; Kelman L., 2007; Fukui P. et al., 2008; Baldacci F. et al., 2013; Wang J. et al., 2013*).

Εκτιμώντας τις απαντήσεις των κεφαλαλγικών ασθενών, εξάγεται το συμπέρασμα ότι η έκθεση στους παράγοντες πυροδότησης δε συνεπάγεται αυτόματα ότι θα προκληθεί μια κρίση κεφαλαλγίας, ακόμα και στο ίδιο, ευαίσθητο στον παράγοντα, άτομο. Στην παρούσα μελέτη, φαίνεται ότι οι παράγοντες πυροδοτούν τα επεισόδια κεφαλαλγίας κατά 76% περιστασιακά και μόνο κατά 24% πάντα μετά κάθε έκθεση σε αυτούς. Τα συγκεκριμένα δεδομένα συμφωνούν με τα αποτελέσματα προηγούμενων εργασιών, τα συμπεράσματα των οποίων υποστηρίζουν ένα πρότυπο περιστασιακής πρόκλησης κεφαλαλγίας από τους παράγοντες πυροδότησης. Έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις που προσπαθούν να εξηγήσουν τον τρόπο δράσης τους, όπως ότι:

α) οι πιθανοί παράγοντες μπορεί να μην δρουν μόνοι τους αλλά να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τη δυναμική τους και κατ'επέκταση την πιθανότητα να πυροδοτήσουν ένα επεισόδιο κεφαλαλγίας (*Martin P.R., 2010*) β) μπορεί για κάθε παράγοντα πυροδότησης να υπάρχει διαφορετική ουδός διάρκειας και έντασης ώστε να ενεργοποιήσει μια κεφαλαλγία και γ) μπορεί να συσχετίζονται με τη φυσική ιστορία (συχνότητα, ένταση, εντόπιση, χρήση φαρμακευτικής αγωγής) της κεφαλαλγίας ενός ασθενή με συνέπεια οποιαδήποτε αλλαγή σε αυτά τα χαρακτηριστικά, να οδηγεί σε τροποποίηση της αντίδρασης μετά από έκθεση στον εκάστοτε παράγοντα πυροδότησης (*Rasmussen B.K., 1993; Wöber C. et al., 2006*)

7.2 Σύγκριση των παραγόντων πυροδότησης μεταξύ των υποτύπων κεφαλαλγίας

Σε αυτή τη μελέτη παρουσιάζει ενδιαφέρον ο υψηλός αριθμός των πιθανών παραγόντων πυροδότησης ανά άτομο που κατέγραψαν οι πάσχοντες από ημικρανία με αύρα διαφέροντας στατιστικά σημαντικά από τις άλλες 2 ομάδες κεφαλαλγίας. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με τη μελέτη των Zinadinov και συν. αλλά όχι με αυτή των Wober και συν. στην οποία παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά μεταξύ των ασθενών με ημικρανία και αυτών με κεφαλαλγία τύπου τάσης (*Zivadinov R. et al., 2003; Wöber C. et al., 2006*). Επιπροσθέτως, 11 παράγοντες παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ημικρανία με αύρα. Από αυτούς τον πιο σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν ο ύπνος, οι ορμονικές αλλαγές στον καταμήνιο κύκλο στις γυναίκες, το στρες και συγκεκριμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Παρόμοιες αναφορές γύρω από τους προαναφερθέντες παράγοντες προκύπτουν από σημαντικές προηγούμενες μελέτες (*Spierings E. et al., 2001; Kelman L., 2007; Mollaoglu M., 2013*)

Η προαναφερθείσα παρατηρούμενη κυριαρχία της ημικρανίας με αύρα μπορεί να οφείλεται στους διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς των κεφαλαλγικών διαταραχών. Ανατρέχοντας την βιβλιογραφία, διαπιστώνει κανείς ότι η ημικρανία με αύρα συσχετίζεται στενά με την φλοιωδώς μετακινουμένη καταστολή (cortical spreading depression, CDS), ένα παροδικό κύμα

νευρωνικής εκπόλωσης το οποίο διαδίδεται στον εγκεφαλικό φλοιό και ακολουθείται από καταστολή της εγκεφαλικής δραστηριότητας (Alemdar M. and Selekler M., 2006; Richter F. and Lehmenkuhler A., 2008). Αντίθετα, σε μελέτες τοπικής εγκεφαλικής ροής, στην ημικρανίας χωρίς αύρα (Olesen J. et al., 1981) και στην κεφαλαλγία τύπου τάσης (Facco E. et al., 1996), δεν παρατηρήθηκε το φαινόμενο της CDS. Όπως έχει προταθεί από τον Welch και τον Chakravarty, διάφοροι παράγοντες πυροδότησης, εσωτερικοί και εξωτερικοί, μπορεί να επιδρούν ενισχυτικά στην CDS. Σύμφωνα με τους δυο συγγραφείς, οι παράγοντες πυροδότησης επηρεάζουν έναν ήδη υπέρ-διεγερμένο και ευαίσθητο ημικρανικό φλοιό και προκαλούν την έναρξη της CDS, μέσω ενός μηχανισμού παρόμοιου με το μοντέλο δημιουργίας μιας επιληπτικής κρίσης (Welch K.M., 2005; Chakravarty A., 2010). Η CDS έχει προταθεί ότι ενεργοποιεί τον 'καταρράκτη' που οδηγεί στη δημιουργία του πόνου (Bolay H. et al., 2002). Συμπερασματικά, απαιτείται περισσότερη εργαστηριακή έρευνα ώστε να αποσαφηνιστεί ο υποκείμενος μηχανισμός συσχέτισης της ημικρανίας με αύρα, των παραγόντων πυροδότησης και της CDS.

7.3 Ανάλυση των πιο σημαντικών, με βάση τη μελέτη, παραγόντων πυροδότησης

7.3.1 Στρεσογόνα γεγονότα και καταστάσεις με έντονα συναισθήματα

Μεγάλο μέρος της διεθνούς βιβλιογραφίας παρουσιάζει το άγχος και τις έντονα συναισθηματικές συνθήκες σαν τους κύριους εκπροσώπους των εκλυτικών παραγόντων ενός επεισοδίου κεφαλαλγίας (Rasmussen B.K., 1993; Robbins L., 1994; Rockett F.C. et al., 2012). Η παρούσα εργασία συντάσσεται με την προαναφερθείσα τάση, καθώς, από τα δεδομένα που προέκυψαν, διαπιστώθηκε ότι οι δυο αυτοί παράγοντες είναι οι πιο συχνοί τόσο στο συνολικό δείγμα όσο και μεταξύ των δυο φύλων αλλά και μεταξύ των, υπό μελέτη, υποτύπων της κεφαλαλγίας.

Η σχέση μεταξύ αγχογόνων γεγονότων της ζωής του ατόμου και της εκδήλωσης μιας κρίσης κεφαλαλγίας είναι ιδιαίτερα σύνθετη. Έχει προταθεί ότι το οξύ στρες επιδρά σε βιολογικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη ευαισθητοποίηση του εγκεφαλικού φλοιού σε άτομα

που πάσχουν από ημικρανία (Radat F., 2013), χωρίς όμως αυτή η υπόθεση να έχει αποδειχτεί πειραματικά. Παράλληλα, οι Schoonman και συν. απέτυχαν να αποδείξουν ότι αντικειμενικά παρατηρούμενες αλλαγές σε μετρήσιμες παραμέτρους που σχετίζονται με το στρες, όπως η κορτιζόλη και καρδιακός ρυθμός συνδέονται με μια κρίση ημικρανίας, παρότι οι ασθενείς ανέφεραν ότι διακατέχονταν από υποκειμενικό αίσθημα έντονου στρες πριν την έναρξη του επεισοδίου ημικρανίας (Schoonman G.G. et al., 2007). Η επικράτηση του στρες έναντι των υπολοίπων παραγόντων πυροδότησης, όπως διαπιστώνεται σε πολλές προηγούμενες μελέτες, ίσως μπορεί να εξηγηθεί λαμβάνοντας υπόψη τα ευρήματα των Houle και συν. Στην εργασία του, παρατήρησε ένα αθροιστικό φαινόμενο, που προέκυπτε από τον συνδυασμό υψηλών επιπέδων στρες και μειωμένης διάρκειας ύπνου, το οποίο φαίνεται να επηρεάζει την έκλυση επεισοδίων κεφαλαλγίας, συμπεραίνοντας ότι η δράση του στρες ενισχύεται σημαντικά όταν αλληλεπιδρά με άλλον παράγοντα πυροδότησης (Houle T.T. et al., 2012).

7.3.2 Διακύμανση των γυναικείων ορμονών

Οι Wober και συν. στη μελέτη PAMINA υποστήριξαν ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την έναρξη αλλά και για την επιμονή μιας κεφαλαλγίας και μιας ημικρανικής κρίσης είναι η έμμηνος ρύση στο γυναικείο πληθυσμό (Wober C. et al., 2007). Στην προκειμένη μελέτη, οι ορμονικοί παράγοντες του γυναικείου φύλου κατά την περίοδο της έμμηνου ρύσεως και της προεμμηνορυσιακής περιόδου αποδείχτηκαν ιδιαίτερα σημαντικοί καθώς κατέγραψαν ποσοστά 56% και 42% αντίστοιχα. Παρόμοια ποσοστά δημοσιεύτηκαν και σε προηγούμενες μελέτες (Fukui P. et al., 2008; Al-Shimmery E.K., 2010). Ταυτόχρονα, από τα δεδομένα, αναδείχτηκε ότι η ημικρανία με αύρα συσχετίζεται περισσότερο με τις γυναικείες ορμόνες συγκριτικά με την ημικρανία χωρίς αύρα και την κεφαλαλγία τύπου τάσης σε αντίθεση με μια πληθυσμιακή μελέτη στην Κροατία από τους Zivadinov και συν. αλλά και με την μελέτη των Macgregor και συν. το 2004, οι οποίοι συσχέτισαν την ημικρανία χωρίς αύρα με την μείωση των οιστρογόνων, που συμβαίνει κατά την έμμηνο ρύση, ενώ την ημικρανία με αύρα με υψηλά επίπεδα οιστρογόνων. (Zivadinov R. et al., 2003; Macgregor E.A., 2004)

Ο υποκείμενος μηχανισμός που συνδέει τις διακυμάνσεις των γυναικείων ορμονών με τις κεφαλαλγίες έχει αναλυθεί σε μεγάλο βαθμό και από τη διεθνή βιβλιογραφία, κυρίως προηγούμενων δεκαετιών, έχει προταθεί ότι υψηλές τιμές εστραδιολης και προγεστερόνης στο αίμα γυναικών κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου σχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα και ένταση επεισοδίων κεφαλαλγίας σε γυναίκες που πάσχουν από ημικρανία (*Beckham J.C. et al., 1992; Silberstein S.D., 1992*). Παράλληλα, υποστηρίζεται ότι ακόμα και η κεφαλαλγία τύπου τάσης, παρότι δεν προκύπτει να επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από τις αλλαγές των γυναικείων ορμονών, μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να πυροδοτείται από αυτές τις διακυμάνσεις (*Rasmussen B.K., 1993*).

7.3.3 Διαταραχές του ύπνου

Όσον αφορά τον ύπνο, σχεδόν οι μισοί συμμετέχοντες στη μελέτη, αναγνώρισαν την έλλειψη του σαν έναν σημαντικό εκλυτικό παράγοντα. Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι οι υπερβολικές ώρες ύπνου ήταν 4 φορές πιο συχνές στην ημικρανία με αύρα σε σχέση με τις άλλες 2 υποομάδες κεφαλαλγίας. Προηγούμενες έρευνες παρουσίαζαν μια διαμεσολαβούμενη σχέση μεταξύ ύπνου και κεφαλαλγιών. Σύμφωνα με τους Kellman και συν., η μικρή διάρκεια του ύπνου συντελεί στην αύξηση της συχνότητας και της έντασης των ημικρανικών κρίσεων (*Kelman L. and Rains J.C., 2005*). Στην παρούσα μελέτη και η κεφαλαλγία τύπου τάσης φαίνεται να πυροδοτείται από τις διαταραχές του ύπνου, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με τα συμπεράσματα μιας σημαντικής Ιαπωνικής μελέτης το 2011, η οποία χρησιμοποίησε ηλεκτρονικά ημερολόγια που κατέγραφαν τόσο τα πρότυπα ύπνου ασθενών όσο και την συχνότητα και ένταση των κεφαλαλγιών τους (*Kikuchi H. et al., 2011*).

7.3.4 Κόπωση

Η κόπωση είναι ένας από τους λίγους παράγοντες πυροδότησης που αναφέρθηκαν πιο συχνά από ασθενείς με κεφαλαλγία τύπου τάσης στην παρούσα εργασία, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Σχεδόν το 50% του δείγματος ανέφερε ότι η κούραση αποτελεί σημαντικό παράγοντα. Παρόλα αυτά ο ρόλος της φυσικής κόπωσης και της εξάντλησης σαν εκλυτικός

παράγοντας πιθανώς να τίθεται υπό αμφισβήτηση διότι είναι συχνή η παρουσία της στα πρόδρομα συμπτώματα μιας ημικρανικής κρίσης. Σίγουρα όμως η συχνή εμφάνιση της κόπωσης στις απαντήσεις των ερωτηθέντων δείχνει πως η προσεκτική διαχείριση της μπορεί να συνεισφέρει σε μια αποτελεσματικότερη προληπτική αντιμετώπιση των κεφαλαλγιών (Wober C. et al., 2007).

7.3.5 Μετεωρολογικές παράμετροι

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης έδειξε ότι οι αλλαγές των καιρικών συνθηκών εκλαμβάνονταν ως παράγοντες πυροδότησης σε ποσοστό 46.55% του δείγματος, παρόμοιο με αυτό της μελέτης του Robbins (Robbins L., 1994) αλλά σε αντίθεση με τα υψηλότερα ποσοστά που πρόέκυψαν από άλλες εργασίες (Wöber C. et al., 2006; Al-Shimmery E.K., 2010). Η ασυμφωνία σε αυτό τον τομέα μεταξύ των μελετών πιθανόν να υπόκειται στη διαφορετικότητα των τοπικών κλιματολογικών συνθηκών στις οποίες διεξήχθησαν. Προηγούμενες δημοσιεύσεις, που βασίστηκαν σε ημερολόγια καταγραφής επεισοδίων κεφαλαλγίας σε συνδυασμό με αντικειμενικά μετρήσιμα μετεωρολογικά δεδομένα, υποστήριξαν ότι οι περισσότεροι ασθενείς, από ότι αποδείχθηκε στην πραγματικότητα, είχαν την πεποίθηση ότι ο καιρός αποτελούσε παράγοντα πυροδότηση της κεφαλαλγίας τους (Prince P. et al., 2004). Παρόλα αυτά άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι κάποιοι ασθενείς είναι ευαίσθητοι σε συγκεκριμένες μετεωρολογικές παραμέτρους (Hoffmann J. et al., 2011).

Σε αυτή την εργασία, πρόέκυψε ότι εκτός από τις αλλαγές στις καιρικές συνθήκες, και άλλοι παράγοντες όπως ο πολύ ζεστός ή πολύ κρύος καιρός, ο δυνατός άνεμος και η έντονη ηλιοφάνεια συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την ημικρανία με αύρα, γεγονός που, κυρίως, για τον τελευταίο παράγοντα έχει επανειλημμένως αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία (Russell M.B. et al., 1996; Ulrich V. et al., 2000; Kelman L., 2007; Rockett F.C. et al., 2012).

7.3.6 Διατροφή

Στην παρούσα μελέτη, το φαγητό δεν φαίνεται να αποτελεί συχνό παράγοντα έκλυσης μιας κεφαλαλγίας. Η πείνα και η παράλειψη γευμάτων κατεγράφησαν σε ποσοστά γύρω στο 30%, σε αντίθεση με αρκετές μελέτες που παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά (Turner L. et al., 1995; Spierings E. et al., 2001; Fukui P.

et al., 2008). Πιθανώς τοπικές πολιτισμικές και κοινωνικές συνήθειες των διαφορετικών πληθυσμών να εξηγούν την παρατηρηθείσα ασυμφωνία.

7.4 Άγχος και κατάθλιψη στους κεφαλαλγικούς ασθενείς – Συσχέτιση με τις απαντήσεις γύρω από τους παράγοντες πυροδότησης

Θεωρείται σημαντικό, στις μελέτες που περιλαμβάνουν διαταραχές που συνοδεύονται από άγχος, να αξιολογούμε τη συννοσηρότητα άγχους και κατάθλιψης (*Ligthart L. et al., 2013*). Η ψυχολογική κατάσταση των ασθενών θεωρείται ότι παρουσιάζει στενή συσχέτιση με τις κεφαλαλγικές διαταραχές λόγω του σημαίνοντα ρόλου της στην πρόγνωση της κεφαλαλγίας (*Mongini F. et al., 2003*).

Στην παρούσα εργασία, η ενσωμάτωση της HADS έγινε για δυο, κυρίως, λόγους. Πρώτον, να διερευνηθεί η επίπτωση του άγχους και της κατάθλιψης σε ασθενείς με ημικρανία με αύρα, χωρίς αύρα και κεφαλαλγία τύπου τάσης και δεύτερον, βασική επιδίωξη ήταν να ελεγχτεί η υπόθεση ότι η πιθανότητα να αναφέρει ένας ασθενής με κεφαλαλγία έναν παράγοντα πυροδότησης ήταν ανεξάρτητη από την ύπαρξη αγχώδους ή καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, καθώς αυτή θα μπορούσε να αποτελεί συγχυτικό παράγοντα.

Σε αυτή τη μελέτη, η κλίμακα HADS κατέγραψε υψηλά ποσοστά συμπτωμάτων άγχους και ελαφρώς χαμηλότερα κατάθλιψης ανάμεσα στους συμμετέχοντες, χωρίς να παρατηρηθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες κεφαλαλγίας. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με τη μελέτη των Zwart και συν. που έδειξε ότι δεν υπάρχει εξάρτηση μεταξύ άγχους/κατάθλιψης και διάγνωσης, όσον αφορά τον τύπο της κεφαλαλγίας (*Zwart J.A. et al., 2003*).

Έγινε στάθμιση με τα οικονομικοκοινωνικά χαρακτηριστικά και τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης, χωρίς να επηρεαστεί η συσχέτιση μεταξύ του τύπου κεφαλαλγίας και των παραγόντων πυροδότησης. Τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν ότι ο αριθμός των παραγόντων πυροδότησης που κατεγράφησαν στη μελέτη είναι ανεξάρτητος από αυτές τις μεταβλητές.

7.5 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της μελέτης

Τα κύρια πλεονεκτήματα της μελέτης ήταν ότι κάθε ασθενής εξετάστηκε και ρωτήθηκε από τον ίδιο πάντα εξεταστή ώστε να μην υπάρχουν παρεκκλίσεις ως προς την ομαλή πορεία της διαδικασίας. Για την πραγματοποίηση της εργασίας και την ακριβή κατηγοριοποίηση των κεφαλαλγικών ασθενών στις τρεις κεφαλαλγικές διαταραχές χρησιμοποιήθηκαν τα αναθεωρημένα κριτήρια για το 2013 της Διεθνούς Εταιρίας Κεφαλαλγίας. Σημαντικό επίσης ήταν ότι κανένας ασθενής δεν είχε λάβει στο παρελθόν και δεν λάμβανε κατά τη διεξαγωγή της μελέτης προφυλακτική αγωγή για τη νόσο του διότι με αυτό τον τρόπο επετεύχθητε η μελέτη της "καθαρής" φυσικής ιστορίας της νόσου και των παραγόντων πυροδότησης σε κάθε άτομο χωρίς την οποιαδήποτε επίδραση από εξειδικευμένους φαρμακευτικούς παράγοντες.

Οι βασικοί περιορισμοί ήταν ότι η μελέτη βασίστηκε σε ασθενείς μιας μεμονωμένης κλινικής τριτοβάθμιου νοσοκομείου, συνεπώς δεν θεωρείται ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε άλλους ασθενείς σε διαφορετικές συνθήκες (π.χ. στην πρωτοβάθμια περίθαλψη) ή στο γενικό πληθυσμό, κατά δεύτερον η διαδικασία λήψης των απαντήσεων από τους ασθενείς βασίστηκε στη αναφορά παρελθοντικών καταστάσεων από τους ασθενείς επομένως εμπεριέχεται ο κίνδυνος του σφάλματος κατά τη μνημονική ανάκληση. Επιπλέον, είναι πιθανό κάποιοι από τους ασθενείς να υπερεκτίμησαν την πιθανότητα κάποιος παράγοντας να πυροδοτεί τις κρίσεις κεφαλαλγίας τους, εξαιτίας του μεγάλου αριθμού των παραγόντων που εμπεριείχε το ερωτηματολόγιο της συνέντευξης.

8. Συμπέρασμα

Από την παρούσα εργασία προκύπτει μια γενική εικόνα των παραγόντων πυροδότησης των κεφαλαλγικών από ασθενείς ενός νοσοκομείου της Αθήνας. Από τα δεδομένα που συλλέχτηκαν διαπιστώθηκε ότι οι πάσχοντες από ημικρανία και κεφαλαλγία τύπου τάσης αναφέρουν πολλαπλούς εκλυτικούς παράγοντες των επεισοδίων κεφαλαλγίας τους, σε συχνή αλλά όχι σε μόνιμη βάση, ανεξάρτητα από τα επίπεδα άγχους ή κατάθλιψης τους.

Καταγράφηκε ότι οι πιο σημαντικοί παράγοντες ήταν τα στρεσογόνα γεγονότα και οι έντονες συναισθηματικές καταστάσεις καθώς συγκέντρωσαν την πλειοψηφία των αποκρίσεων του δείγματος ανεξάρτητα από το φύλο ή από την κεφαλαλγική διαταραχή. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ημικρανία με αύρα παρουσίαζαν τις υψηλότερες συχνότητες σχεδόν σε όλες τις κατηγορίες των παραγόντων πυροδότησης που ρωτήθηκαν, διαφέροντας στατιστικά σημαντικά σε σχέση με τους πάσχοντες από ημικρανία χωρίς αύρα και κεφαλαλγία τύπου τάσης στο 1/3 του συνόλου των παραγόντων.

Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εστιάσουν στην πιθανή συνεργεία μεταξύ των εκλυτικών παραγόντων στην πρόκληση των επεισοδίων κεφαλαλγίας, διότι οι πολύτιμες γνώσεις που θα προκύψουν θα είναι ικανές να συντελέσουν στην αποτελεσματικότερη διαχείριση των κεφαλαλγικών διαταραχών.

Βιβλιογραφία

- Abu-Salameh, I., Plakht, Y. & Ifergane, G. 2010. Migraine exacerbation during Ramadan fasting. *J Headache Pain*, 11, 513-7.
- Al-Shimmery, E. K. 2010. Precipitating and relieving factors of migraine headache in 200 iraqi kurdish patients. *Oman Med J*, 25, 212-7.
- Alemdar, M. & Selekler, M. 2006. [Migraine and cortical spreading depression]. *Agri*, 18, 24-30.
- Andrasik, F. 2004. Behavioral treatment of migraine: current status and future directions. *Expert Rev Neurother*, 4, 403-13.
- Ashina, M. 2004. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*, 24, 161-72.
- Awada, A. & Al Jumah, M. 1999. The first-of-Ramadan headache. *Headache*, 39, 490-3.
- Baldacci, F., Vedovello, M., Ulivi, M., Vergallo, A., Poletti, M., Borelli, P., . . . Bonuccelli, U. 2013. How aware are migraineurs of their triggers? *Headache*, 53, 834-7.
- Beckham, J. C., Krug, L. M., Penzien, D. B., Johnson, C. A., Mosley, T. H., Meeks, G. R., . . . Prather, R. C. 1992. The Relationship of Ovarian Steroids, Headache Activity and Menstrual Distress: A Pilot Study With Female Migraineurs. *Headache*, 32, 292-297.
- Bigal, M. E., Kolodner, K. B., Lafata, J. E., Leotta, C. & Lipton, R. B. 2006. Patterns of medical diagnosis and treatment of migraine and probable migraine in a health plan. *Cephalalgia*, 26, 43-9.
- Bird, N., Macgregor, E. A. & Wilkinson, M. I. 1992. Ice cream headache--site, duration, and relationship to migraine. *Headache*, 32, 35-8.
- Blanchard, E. B. 1992. Psychological treatment of benign headache disorders. *J Consult Clin Psychol*, 60, 537-51.
- Blau, J. N. 1982. Resolution of migraine attacks: sleep and the recovery phase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45, 223-6.
- Blau, J. N. 1990a. *The nature of migraine: do we need to invoke slow neurochemical processes? in Migraine: A spectrum of ideas*, Oxford University Press.
- Blau, J. N. 1990b. Sleep deprivation headache. *Cephalalgia*, 10, 157-60.
- Blau, J. N. & Thavapalan, M. 1988. Preventing migraine: a study of precipitating factors. *Headache*, 28, 481-3.
- Bolay, H., Reuter, U., Dunn, A. K., Huang, Z., Boas, D. A. & Moskowitz, M. A. 2002. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*, 8, 136-42.
- Burstein, R. & Jakubowski, M. 2005. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *J Comp Neurol*, 493, 9-14.
- Chabriat H., Danchot J., Michel P., Joire J.E. & P., H. 1999. Precipitating Factors of headache . A prospective study in a national control- matched survey in migraineurs and nonmigraineurs. *Headache*, 39, 335-338.
- Chakravarty, A. 2010. How triggers trigger acute migraine attacks: a hypothesis. *Med Hypotheses*, 74, 750-3.
- Committee of the International Headache Society 2013. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 33, 629-808.
- Couturier, E. G., Hering, R. & Steiner, T. J. 1992. Weekend attacks in migraine patients: caused by caffeine withdrawal? *Cephalalgia*, 12, 99-100.

- Cutrer, F. M. 2010. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol*, 30, 120-30.
- Dalessio, D. J. 1974. Editorial: Effort migraine. *Headache*, 14, 53.
- Dalkara, T. & Kilic, K. 2013. How does fasting trigger migraine? A hypothesis. *Curr Pain Headache Rep*, 17, 368.
- Davies, P. T., Peatfield, R. C., Steiner, T. J., Bond, R. A. & Clifford Rose, F. 1991. Some clinical comparisons between common and classical migraine: a questionnaire-based study. *Cephalalgia*, 11, 223-7.
- De Benedittis, G., Lorenzetti, A. & Pieri, A. 1990. The role of stressful life events in the onset of chronic primary headache. *Pain*, 40, 65-75.
- De Benedittis, G. L., A. 1992. The role of stressful life events in the persistence of primary headache: major events vs. daily hassles. *Pain*, 51, 35-42.
- De Matteis, G., Vellante, M., Marrelli, A., Villante, U., Santalucia, P., Tuzi, P. & Prencipe, M. 1994. Geomagnetic activity, humidity, temperature and headache: is there any correlation? *Headache*, 34, 41-3.
- Dexter, J. D. 1979. The relationship between stage III + IV + REM sleep and arousals with migraine. *Headache*, 19, 364-9.
- Dexter, J. D. & Weitzman, E. D. 1970. The relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns. *Neurology*, 20, 513-8.
- Diamond, S. 1982. Prolonged benign exertional headache: its clinical characteristics and response to indomethacin. *Headache*, 22, 96-8.
- Drummond, P. 1985. Predisposing , Precipitating and Relieving factors in different categories of headache. *Headache*, 25, 16-22.
- Ehde, D. M. 1992. Stress and headache: comparisons of migraine, tension, and headache-free subjects. *Headache Q*, 3, 54-60.
- Facco, E., Munari, M., Baratto, F., Behr, A. U., Dal Palu, A., Cesaro, S., . . . Giron, G. 1996. Regional cerebral blood flow (rCBF) in migraine during the interictal period: different rCBF patterns in patients with and without aura. *Cephalalgia*, 16, 161-8.
- Fernandez, E. & Sheffield, J. 1995. Psychosocial stressors predicting headache occurrence: The major role of minor hassles. *Headache Quarterly*, 6, 215-220.
- Fernandez, E. & Sheffield, J. 1996. Relative contributions of life events versus daily hassles to the frequency and intensity of headaches. *Headache*, 36, 595-602.
- Flesch, M., Schwarz, A. & Bohm, M. 1998. Effects of red and white wine on endothelium-dependent vasorelaxation of rat aorta and human coronary arteries. *Am J Physiol*, 275, H1183-90.
- Forsythe, W. I. & Redmond, A. 1974. Two controlled trials of tyramine in children with migraine. *Dev Med Child Neurol*, 16, 794-99.
- Fukui, P., Gonçalves, T. & Strabelli, C. 2008. Trigger Factors in Migraine Patients *Arq Neuropsiquiatr*, 66, 494-499.
- Gibb, C., Davies, P. T., Glover, V., Steiner, T. J., Clifford Rose, F. & Sandler, M. 1991. Chocolate is a migraine-provoking agent. *Cephalalgia*, 11, 93-95.
- Gomersall, J. D. & Stuart, A. 1973. Variations in Migraine Attacks with Changes in Weather Conditions *Int J Biometeorol*, 17, 285-299.
- Grant, E. C. 1979. Food allergies and migraine. *Lancet*, 1, 966-9.
- Griffiths, R. R., Evans, S. M., Heishman, S. J., Preston, K. L., Sannerud, C. A., Wolf, B. & Woodson, P. P. 1990. Low-dose caffeine physical dependence in humans. *J Pharmacol Exp Ther*, 255, 1123-32.

- Griffiths, R. R. & Woodson, P. P. 1988. Caffeine physical dependence: a review of human and laboratory animal studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 94, 437-51.
- Hannah, P., Glover, V. & Sandler, M. 1988. Tyramine in wine and beer. *Lancet*, 1, 879.
- Haque, B., Rahman, K. & Hoque, A. 2012. Precipitating and relieving factors of migraine versus tension type headache. *BMC Neurology*, 12.
- Harrigan, J. A., Kues, J. R., Ricks, D. F. & Smith, R. 1984. Moods that predict coming migraine headaches. *Pain*, 20, 385-96.
- Hauser, S. 2010. *Harrison's - Neurology in Clinical Practice*.
- Henderson, W. R. & Raskin, N. H. 1972. "Hot-dog" headache: individual susceptibility to nitrite. *Lancet*, 2, 1162-3.
- Hockaday, J. M., Williamson, D. H. & Whitty, C. W. 1971. Blood-group levels and fatty-acid metabolism in migraine related to fasting. *Lancet*, 1, 1153-6.
- Hoffmann, J., Lo, H., Neeb, L., Martus, P. & Reuter, U. 2011. Weather sensitivity in migraineurs. *J Neurol*, 258, 596-602.
- Holroyd, K. A. & Penzien, D. B. 1990. Pharmacological versus non-pharmacological prophylaxis of recurrent migraine headache: a meta-analytic review of clinical trials. *Pain*, 42, 1-13.
- Holzhammer, J. & Wober, C. 2006. [Alimentary trigger factors that provoke migraine and tension-type headache]. *Schmerz*, 20, 151-9.
- Houle, T. T., Butschek, R. A., Turner, D. P., Smitherman, T. A., Rains, J. C. & Penzien, D. B. 2012. Stress and sleep duration predict headache severity in chronic headache sufferers. *Pain*, 153, 2432-40.
- Indo, T. & Takahashi, A. 1990. Swimmer's migraine. *Headache*, 30, 485-7.
- Karli, N., Zarifoglu, M., Calisir, N. & Akgoz, S. 2005. Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: do they share similar clinical pathophysiology? *Cephalalgia*, 25, 444-51.
- Kelman, L. 2004. The place of osmophobia and taste abnormalities in migraine classification: a tertiary care study of 1237 patients. *Cephalalgia*, 24, 940-6.
- Kelman, L. 2007. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*, 27, 394-402.
- Kelman, L. & Rains, J. C. 2005. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*, 45, 904-10.
- Kikuchi, H., Yoshiuchi, K., Yamamoto, Y., Komaki, G. & Akabayashi, A. 2011. Does sleep aggravate tension-type headache?: An investigation using computerized ecological momentary assessment and actigraphy. *Biopsychosoc Med*, 5, 10.
- Kohlenberg, R. J. 1982. Tyramine sensitivity in dietary migraine: a critical review. *Headache*, 22, 30-4.
- Kohler, T. & Haimerl, C. 1990. Daily stress as a trigger of migraine attacks: results of thirteen single-subject studies. *J Consult Clin Psychol*, 58, 870-2.
- Kugler, J. & Laub, M. 1978. Headache determination by meteorotropic influences. *Res Clin Stud Headache*, 6, 117-22.
- Lance, J. W. 1988. Fifty years of migraine research. *Aust NZ J Med*, 18, 311-7.

- Levor, R. M., Cohen, M. J., Naliboff, B. D., McArthur, D. & Heuser, G. 1986. Psychosocial precursors and correlates of migraine headache. *J Consult Clin Psychol*, 54, 347-53.
- Levy, D., Strassman, A. M. & Burstein, R. 2009. A critical view on the role of migraine triggers in the genesis of migraine pain. *Headache*, 49, 953-957.
- Ligthart, L., Gerrits, M. M., Boomsma, D. I. & Penninx, B. W. 2013. Anxiety and depression are associated with migraine and pain in general: an investigation of the interrelationships. *J Pain*, 14, 363-70.
- Linde, M., Gustavsson, A., Stovner, L. J., Steiner, T. J., Barre, J., Katsarava, Z., . . . Andree, C. 2012. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*, 19, 703-11.
- Lipton, R. B., Newman, L. C., Cohen, J. S. & Solomon, S. 1989. Aspartame as a dietary trigger of headache. *Headache*, 29, 90-2.
- Lipton, R. B., Scher, A. I., Steiner, T. J., Bigal, M. E., Kolodner, K., Liberman, J. N. & Stewart, W. F. 2003. Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. *Neurology*, 60, 441-8.
- Lisspers, J. & Ost, L. G. 1990. Long-term follow-up of migraine treatment: do the effects remain up to six years? *Behav Res Ther*, 28, 313-22.
- Littlewood, J. T., Gibb, C., Glover, V., Sandler, M., Davies, P. T. & Rose, F. C. 1988. Red wine as a cause of migraine. *Lancet*, 12, 558-559.
- Macgregor, E. A. 2004. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol*, 3, 354-61.
- Macgregor, E. A. & Hackshaw, A. 2004. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology*, 63, 351-3.
- Manzoni, G. C., Farina, S., Granella, F., Alfieri, M. & Bisi, M. 1986. Classic and common migraine suggestive clinical evidence of two separate entities. *Funct Neurol*, 1, 112-22.
- Marcus, D., Scharff, L., Turk, D. & Gourley, L. 1997. A Double Blind Provocative Study Chocolate as a Trigger Factor. *Cephalalgia*, 17, 855-862.
- Martin, P. R. 2001. How do trigger Factors Acquire the capacity to precipitate headaches. *Behav Res Ther*, 39, 545-554.
- Martin, P. R. 2010. Behavioral Management of Migraine Headache Triggers: Learning to Cope with Triggers. *Current Pain and Headache Reports*, 14, 221-227.
- Martin, P. R. & Macleod, C. 2009. Behavioral management of headache triggers: Avoidance of triggers is an inadequate strategy. *Clin Psychol Rev*, 29, 483-95.
- Martin, P. R. & Seneviratne, H. M. 1997. Effects of food deprivation and a stressor on head pain. *Health Psychol*, 16, 310-8.
- Martin, P. R., Todd, J. & Reece, J. 2005. Effects of noise and a stressor on head pain. *Headache*, 45, 1353-64.
- Martin, P. R. T., H. 1999. Effects of visual stimuli and a stressor on head pain. *Headache*, 39, 705-715.
- Massey, E. W. 1982. Effort headache in runners. *Headache*, 22, 99-100.
- Milanov I, B. 2004. Pain and tension-type headache: a review of the possible pathophysiological mechanisms. *J Headache Pain*, 5, 4-11.
- Mizoguchi, K., Utsunomiya, H., Emoto, H. & Shimizu, T. 1990. Benign exertional headaches induced by swimming. *Kurume Med J*, 37, 261-3.
- Moffett, A., Swash, M. & Scott, D. F. 1972. Effect of tyramine in migraine: a double-blind study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 35, 496-499.

- Moffett, A. M., Swash, M. & Scott, D. F. 1974. Effect of chocolate in migraine: a double-blind study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 37, 445-8.
- Mollaoglu, M. 2013. Trigger factors in migraine patients. *J Health Psychol*, 18, 984-94.
- Mongini, F., Keller, R., Deregibus, A., Raviola, F., Mongini, T. & Sancarlo, M. 2003. Personality traits, depression and migraine in women: a longitudinal study. *Cephalalgia*, 23, 186-92.
- Montgomery, G. T. 1994. Headache characteristics among high school and university students. *Headache*, 34, 247-56.
- Morrison, D. P. 1990. Occupational stress in migraine--is weekend headache a myth or reality? *Cephalalgia*, 10, 189-93.
- Mosek, A. & Korczyn, A. D. 1995. Yom Kippur headache. *Neurology*, 45, 1953-5.
- Nedeltchev, K., Arnold, M., Schwerzmann, M., Nirkko, A., Lager, F., Mattle, H. P. & Sturzenegger, M. 2004. Cerebrovascular response to repetitive visual stimulation in interictal migraine with aura. *Cephalalgia*, 24, 700-6.
- Nicolodi, M. & Sicuteri, F. 1999. Wine and migraine: compatibility or incompatibility? *Drugs Exp Clin Res*, 25, 147-53.
- Olesen, J., Tfelt-Hansen, P., Henriksen, L. & Larsen, B. 1981. The common migraine attack may not be initiated by cerebral ischaemia. *Lancet*, 2, 438-40.
- Osterman, P. O., Lundberg, P. O., Lundquist, S., Lovstrand, K. G. & Muhr, C. 1980. Weekly periodicity of headache and the effect of changes in weather on headache. *Ups J Med Sci Suppl*, 31, 23-6.
- Pascual, J., Iglesias, F., Oterino, A., Vazquez-Barquero, A. & Berciano, J. 1996. Cough, exertional, and sexual headaches: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. *Neurology*, 46, 1520-4.
- Peatfield, R. C. 1995. Relationships between food, wine, and beer-precipitated migrainous headaches. *Headache*, 35, 355-7.
- Peatfield, R. C., Glover, V., Littlewood, J. T., Sandler, M. & Clifford Rose, F. 1984. The prevalence of diet-induced migraine. *Cephalalgia*, 4, 179-83.
- Philips, H. C. & Jahanshahi, M. 1985. The effects of persistent pain: the chronic headache sufferer. *Pain*, 21, 163-76.
- Prince, P., Rapoport, A., Sheftell, F., Tepper, S. & Bigal, M. 2004. The effect of weather on headache. *Headache*, 44, 596-602.
- Radat, F. 2013. Stress and Migraine. *Rev Neurol (Paris)*, 169, 406-412.
- Raskin, N. H. & Knittle, S. C. 1976. Ice cream headache and orthostatic symptoms in patients with migraine. *Headache*, 16, 222-5.
- Rasmussen, B. K. 1993. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*, 53, 65-72.
- Rasmussen, B. K. & Olesen, J. 1992. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology*, 42, 1225-31.
- Richter, F. & Lehmenkuhler, A. 2008. [Cortical spreading depression (CSD): a neurophysiological correlate of migraine aura]. *Schmerz*, 22, 544-6, 548-50.
- Robbins, L. 1994. Precipitating Factors in Migraine - A Retrospective Review of 494 Patients. *Headache*, 34, 214-216.

- Rockett, F. C., Castro, K., De Oliveira, V. R., Da Silveira Perla, A., Fagundes Chaves, M. & Schweigert Perry, I. 2012. Perceived migraine triggers: do dietary factors play a role? *Nutr Hosp*, 27, 483-489.
- Russell, M. B., Rasmussen, B. K., Fenger, K. & Olesen, J. 1996. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia*, 16, 239-45.
- Russell, M. B., Ulrich, V., Gervil, M. & Olesen, J. 2002. Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache*, 42, 332-6.
- Ryan, R. E., Jr. 1974. A clinical study of tyramine as an etiological factor in migraine. *Headache*, 14, 43-8.
- Salhofer-Polanyi, S., Frantal, S., Brannath, W., Seidel, S., Wober-Bingol, C., Wober, C. & Group, P. S. 2012. Prospective analysis of factors related to migraine aura--the PAMINA study. *Headache*, 52, 1236-45.
- Scharff, L., Turk, D. C. & Marcus, D. A. 1995. Triggers of headache episodes and coping responses of headache diagnostic groups. *Headache*, 35, 397-403.
- Schoonman, G. G., Evers, D. J., Ballieux, B. E., De Geus, E. J., De Kloet, E. R., Terwindt, G. M., . . . Ferrari, M. D. 2007. Is stress a trigger factor for migraine? *Psychoneuroendocrinology*, 32, 532-8.
- Selby, G. & Lance, J. W. 1960. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 23-32.
- Shirlow, M. J. & Mathers, C. D. 1985. A study of caffeine consumption and symptoms; indigestion, palpitations, tremor, headache and insomnia. *Int J Epidemiol*, 14, 239-48.
- Silberstein, S. D. 1992. The role of sex hormones in headache. *Neurology*, 42, 37-42.
- Silverman, K., Evans, S. M., Strain, E. C. & Griffiths, R. R. 1992. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med*, 327, 1109-14.
- Sorbi, M. J., Maassen, G. H. & Spierings, E. L. 1996. A time series analysis of daily hassles and mood changes in the 3 days before the migraine attack. *Behav Med*, 22, 103-13.
- Spierings, E., Ranke, A. & Honkoop, P. 2001. Precipitating and Aggravating Factors of Migraine Versus Tension -Type Headache. *Headache*, 41, 544-558.
- Spierings, E. L., Sorbi, M., Haimowitz, B. R. & Tellegen, B. 1996. Changes in daily hassles, mood, and sleep in the 2 days before a migraine headache. *Clin J Pain*, 12, 38-42.
- Steiner, T. J. 2005. Lifting The Burden: the global campaign to reduce the burden of headache worldwide. *J Headache Pain*, 6, 373-7.
- Stewart, I. & Wheaton, T. A. 1964. I-OCTOPAMINE IN CITRUS: ISOLATION AND IDENTIFICATION. *Science*, 145, 60-1.
- Stovner, L., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R., Scher, A., . . . Zwart, J. A. 2007. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 27, 193-210.
- Torelli, P., Cologno, D. & Manzoni, G. C. 1999a. Weekend headache: a possible role of work and life-style. *Headache*, 39, 398-408.

- Torelli, P., Cologno, D. & Manzoni, G. C. 1999b. Weekend headache: a retrospective study in migraine without aura and episodic tension-type headache. *Headache*, 39, 11-20.
- Torelli, P., Evangelista, A., Bini, A., Castellini, P., Lambru, G. & Manzoni, G. C. 2009. Fasting headache: a review of the literature and new hypotheses. *Headache*, 49, 744-52.
- Turner, L., Molgaard, C., Gardner, C., Rothrock, J. & Stang, P. 1995. Migraine trigger factors in a non - clinical american population in San Diego county - implications for etiology. *Cephalalgia*, 15, 523-530.
- Ulrich, V., Olesen, J., Gervil, M. & Russell, M. B. 2000. Possible risk factors and precipitants for migraine with aura in discordant twin-pairs: a population-based study. *Cephalalgia*, 20, 821-825.
- Van Den Bergh, V., Amery, W. K. & Waelkens, J. 1987. Trigger factors in migraine: a study conducted by the Belgian Migraine Society. *Headache*, 27, 191-6.
- Victor, M. & Ropper, A. 2003. *Adams and Victor's - Principles of Neurology*.
- Vijayan, N., Gould, S. & Watson, C. 1980. Exposure to sun and precipitation of migraine. *Headache*, 20, 42-3.
- Villeneuve, P. J., Szyszkowicz, M., Stieb, D. & Bourque, D. A. 2006. Weather and emergency room visits for migraine headaches in Ottawa, Canada. *Headache*, 46, 64-72.
- Volans, G. N. & Castleden, C. M. 1976. The relationship between smoking and migraine. *Postgrad Med J*, 52, 80-2.
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., . . . Memish, Z. A. 2012. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380, 2163-96.
- Wang, J., Huang, Q., Li, N., Tan, G., Chen, L. & Zhou, J. 2013. Triggers of migraine and tension-type headache in China: a clinic-based survey. *Eur J Neurol*, 20, 689-96.
- Welch, K. M. 2005. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache*, 45 Suppl 1, S25-32.
- Wober, C., Brannath, W., Schmidt, K., Kapitan, M., Rudel, E., Wessely, P. & Wober-Bingol, C. 2007. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. *Cephalalgia*, 27, 304-14.
- Wöber, C., Holzhammer, J., Zeitlhofer, J., Wessely, P. & Wöber-Bingöl, Ç. 2006. Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients. *The Journal of Headache and Pain*, 7, 188-195.
- Wober, C. & Wober-Bingol, C. 2010. Triggers of migraine and tension-type headache. *Handb Clin Neurol*, 97, 161-72.
- Zagami, A. S., Bahra, A., Olesen, J. P., Goadsby, J. N., Ramadan, M., Tfelt-Hansen, P., . . . Welch, M. A. 2006. *The headaches*.
- Zebenholzer, K., Rudel, E., Frantal, S., Brannath, W., Schmidt, K., Wöber-Bingöl, C. & Wöber, C. 2011. Migraine and weather: a prospective diary-based analysis. *Cephalalgia*, 31, 391-400.
- Zivadinov, R., Willheim, K., Sepic-Grahovac, D., Jurjevic, A., Bucuk, M., Brnabic-Razmilic, O., . . . Zorzon, M. 2003. Migraine and tension-type headache in Croatia: a population-based survey of precipitating factors. *Cephalalgia*, 23, 336-43.

Zwart, J. A., Dyb, G., Hagen, K., Odegard, K. J., Dahl, A. A., Bovim, G. & Stovner, L. J. 2003. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag Health Study. *Eur J Neurol*, 10, 147-52.

Βασιλόπουλος, Δ. 2003. *Νευρολογία - Επιτομή και πράξη*.

Κεφαλαλγίας, Ε. Ε. 1998. *Κεφαλαλγία*.

Λογοθέτης, Ι. 2004. *Νευρολογία*.

Μιχόπουλος, Ι., Καλκαβούρα, Χ., Μιχαλοπούλου, Π., Φινέτη, Κ., Γ. Καλέμη, Ψαρρά, Μ., . . . 2007. Η κλίμακα άγχους και κατάθλιψης στο Γενικό Νοσοκομείο (HADS): Στάθμιση σε ελληνικό πληθυσμό. *ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ* 18, 217-224.