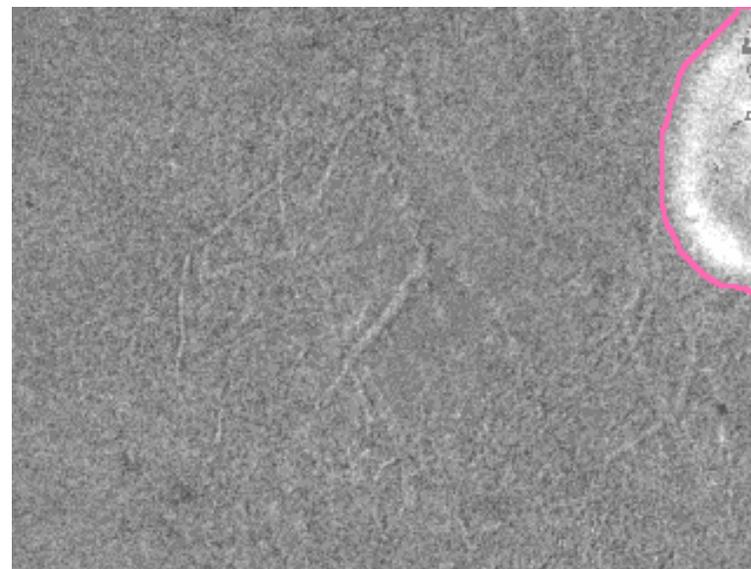




Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R – Stanza 219
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

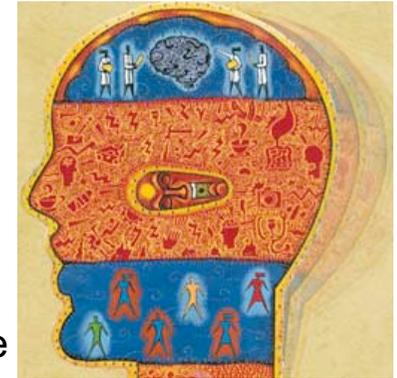
Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it





CEFALEE

Cefalea = Mal di testa
Cefalea ≠ Eemicrania



Cefalee primarie “mal di testa” SENZA nessuna lesione nota causale e strutturale
Cefalee secondarie “mal di testa” sintomo di altre condizioni e patologie

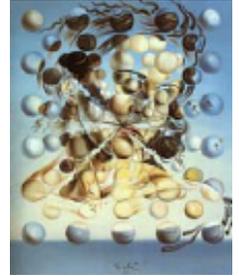
- ✓ **Patologia cefalalgica comprende molte forme, diverse tra loro per: origine, presentazione clinica, prognosi e storia naturale.**
- ✓ **Può rappresentare un sintomo o può essa stessa essere una patologia autonoma**

Dolore alla testa: sintomo o malattia?

| Cefalee PRIMARIE | Cefalee SECONDARIE |
|---|--|
| Sintomo cardine della presentazione clinica | Sintomo causato da altra patologia |
| Non sono dimostrabili cause organiche: disturbo autonomo, idiopatico, non legato ad altre patologie | Cefalea: sintomo di esordio o disturbo soggettivo derivato da patologia sottostante |

EPIDEMIOLOGIA

Rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO 2001) sulle malattie che causano maggiore disabilità nel mondo: emicrania è nei primi 20 posti



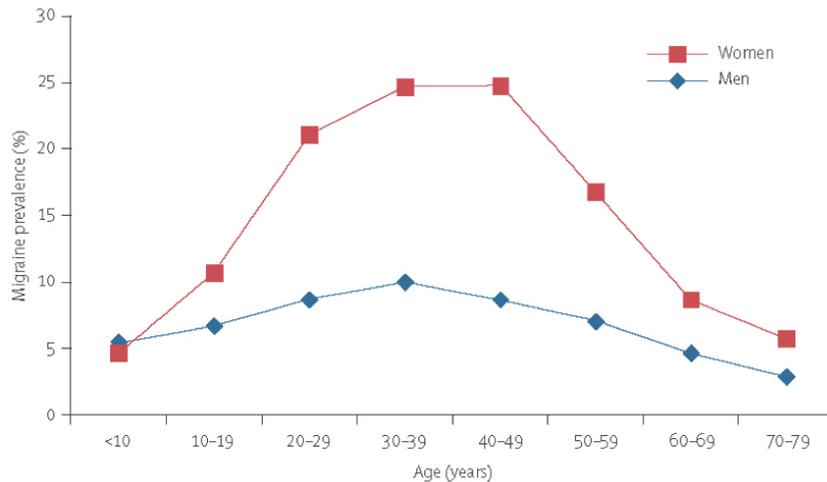
WHO - GLOBAL BURDEN OF DISEASE (Report 2001):
Cause di disabilità nel mondo (calcolata come anni vissuti con disabilità)

| In entrambi i sessi - In tutte le età | Solo nel sesso femminile - In tutte le età |
|--|--|
| 1. Depressione unipolare | 1. Depressione unipolare |
| 2. Sordità, esordio in età adulta | 2. Anemia sideropenica |
| 3. Anemia sideropenica | 3. Sordità, esordio in età adulta |
| 4. Ostruzione polmonare cronica | 4. Osteoartrite |
| 5. Disturbi da alcolismo | 5. Ostruzione polmonare cronica |
| 6. Osteoartrite | 6. Schizofrenia |
| 7. Schizofrenia | 7. Disturbo affettivo bipolare |
| 8. Crisi epilettiche | 8. Crisiepilettiche |
| 9. Disturbo affettivo bipolare | 9. Morbo di Alzheimer e altre demenze |
| 10. Asma | 10. Parto distocico |
| 11. Anomalie congenite | 11. Cataratta |
| 12. Disturbi perinatali | 12. Emicrania |
| 13. Morbo di Alzheimer e altre demenze | 13. Anomalie congenite |
| 14. Cataratta | 14. Asma |
| 15. Incidenti stradali | 15. Disturbi perinatali |
| 16. Malnutrizione da deficit di proteine | 16. Clamidia |
| 17. Malattie cerebrovascolari | 17. Malattie cerebrovascolari |
| 18. HIV-AIDS | 18. Malnutrizione da deficit di proteine |
| 19. Emicrania | 19. Aborti |
| 20. Diabete mellito | 20. Attacchi di panico |

EPIDEMIOLOGIA

- Le Cefalee sono patologie molto comuni, che influenzano negativamente la qualità della vita e la cui diffusione ha subito un incremento soprattutto negli ultimi anni.
- Aumento dovuto a una maggior presenza di sostanze inquinanti?
- Stile di vita?
- Europa: 51% della popolazione soffre di cefalee;
14% emicrania
4% cefalea cronica.
- Emicrania: incidenza vari a seconda del sesso e dell'età
- Donne sono maggiormente colpite (80%), con un picco di insorgenza degli attacchi largamente distribuito nella fascia d'età che va dai 20 ai 50 anni.

Figura 1 - Prevalenza della emicrania in base alla età in uomini e donne in Europa



L'emicrania è più frequente, in età adulta, nella popolazione femminile rispetto a quella maschile



CEFALEE

Le cefalee primarie comprendono le seguenti forme:

1. **Emicrania (senza aura, con aura)**
2. **Cefalea di tipo tensivo**
3. **Cefalea a grappolo, emicrania parossistica, SUNCT (Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing).**
4. **Altre (trafittiva, da tosse, da attività fisica, da attività sessuale, ipnica)**

Le cefalee secondarie sono invece sintomi o spie di altre malattie quali:

5. **Cefalea attribuita a trauma cranico e/o cervicale**
6. **Cefalea attribuita a disturbi vascolari cranici o cervicali**
7. **Cefalea attribuita a disturbi intracranici non vascolari**
8. **Cefalea attribuita all'uso di una sostanza o alla sua sospensione**
9. **Cefalea attribuita a infezione**
10. **Cefalea attribuita a disturbi dell'omeostasi**
11. **Cefalea o dolori facciali attribuiti a disturbi di cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture facciali o craniche**
12. **Cefalea attribuita a disturbo psichiatrico**

Classificazione International Headache Society
(HIS)- 2004

Nevralgie craniche e dolori facciali centrali o primari e altre cefalee

13. **Nevralgie craniche e dolori facciali di origine centrale**
14. **Altre cefalee, nevralgie craniche e dolori facciali di origine centrale o primari**





<http://tinyurl.com/emicraniabook>

<https://youtu.be/MJAdOtNa6Xk>



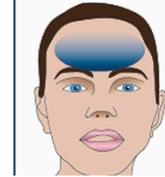
| | | | |
|----------------|---------------------|--|----------------|
| Cefalea | Più comune | Cefalea muscolo-tensiva (Mal di testa da tensione) | ~ 70% |
| Cefalea | Più nota | Emicrania comune (senza aura): ~85% dei casi di emicrania | ~ 30% |
| Cefalea | | Emicrania classica (con aura): ~15% dei casi di emicrania | |
| Cefalea | Più dolorosa | Cefalea a grappolo o cluster (nevralgia emicranica) | ~ 1% |
| Cefalea | | Nevralgia del Trigemino | ~ 0.01% |

- ✓ **Insorgenza è nell'età giovanile, con successivo declino nell'età presenile.**
- ✓ **Episodica o cronica (se per più di 15gg/mese o >6 mesi/anno).**
- ✓ **Forma episodica: da sforzi o errori di postura**
- ✓ **Forma cronica: da modificazioni funzionali del SNC**

Principali caratteristiche della cefalea tensiva:

- ✓ **Dolore (peso o un cerchio alla testa, tipo morsa o pressione, mai pulsante) localizzato in zona frontale o zona occipitale (nuca);**
 - ✓ **Dura da 30min a 7gg;**
 - ✓ **Migliora con attività e specifici esercizi rilassanti**
- ✓ **Cause non sempre sono individuabili (stress, ansia, depressione.**
- ✓ **CAUSA SCATENANTE INDUCE CONTRAZIONE CONTINUATIVA DEI MUSCOLI intorno al capo e al collo => danno a livello dei tessuti => infiammazione**
- ✓ **Contrazione muscolare => stimolo doloroso => Ulteriore contrazione muscolare (meccanismo si automantengono e amplifica).**

CEFALEA TENSIVA:
il dolore è come una mano
che stringe la testa



Cefalea di Tipo Tensivo

TENSION HEADACHE VS. MIGRAINE HEADACHES

SIMILARITIES



Migraines

- Visual disturbances, light & noise play a role
- Can cause upset stomach, nausea and vomiting due to intense pain
- Usually affect just one side of the head
- Exercise can trigger a migraine

- Often have similar, overlapping causes
- Distracting & debilitating

DIFFERENCES

Tension Headaches

- Stress plays a role, not so much vision, light & noise
- Affect mood and ability to concentrate, no stomach
- Can affect the entire head
- Exercise can relieve tension headaches and prevent recurrence

Dr. Axe
FOOD IS MEDICINE

DIFFERENCE BETWEEN CLUSTER AND MIGRAINE HEADACHES

- Cluster headaches are typically more intense than migraine headaches, but they don't last as long.
- Cluster headaches are more frequent in a day with people experiencing one to eight attacks per day, while migraines typically occur one to 10 times per month.
- Cluster headache attacks last 15-180 minutes, while migraine attacks last four to 72 hours.
- Cluster headaches are always one-sided and around the eye, whereas migraines can be one-sided or both sides and come with nausea and visual changes.
- Cluster headaches occur predominantly in males, while migraines occur predominantly in females.
- Cluster headache sufferers appear restless until pain passes, but migraine sufferers prefer to rest in a dark room until pain passes.

Cluster - around the eye



Migraine - one side of the head / face



Cefalea a grappolo cluster (nevralgia emicranica)



familyhealthchiropractic.com

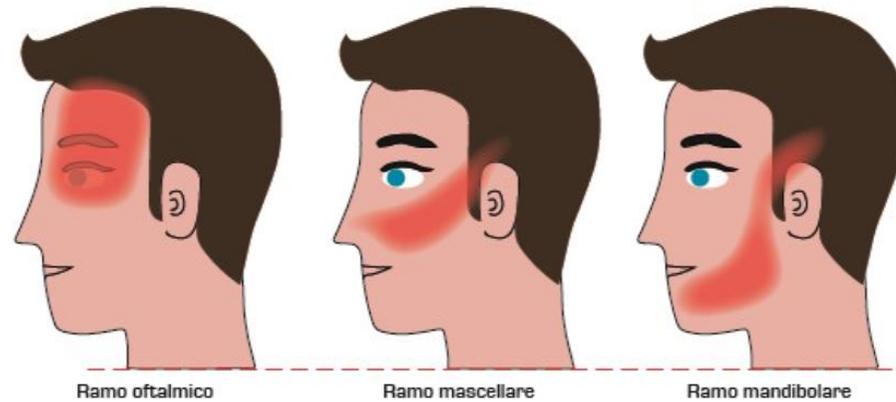
<https://youtu.be/99f1AigLbMQ>



- ✓ **Improvvisa, solitamente localizzata intorno ad un occhio o alla tempia,**
- ✓ **Dura pochi minuti e nelle 24 ore può insorgere anche 10 o più volte (clusters o grappoli).**
- ✓ **Colpisce in maggiore misura il sesso maschile.**
- ✓ **Terapia: inalazione di O₂ (flusso di almeno 7-10 litri al minuto per 10-15 min).**



Un dolore lancinante a esordio brusco e fulmineo come una scossa elettrica. Piccole aree del solco tra il naso, le labbra e del mento sono particolarmente sensibili all'avvio della fitta dolorosa ("zone grilletto" o trigger). In meno del 5% dei casi il dolore interessa la branca oftalmica.



- ✓ **Interessa il nervo trigemino (V nervo cranico), composto di tre branche ("tri-gemino") => portano al cervello la sensibilità della parte superiore, media e inferiore del volto e della cavità orale.**
- ✓ **Incidenza: ~ 1 persona ogni 10.000 (sottostima).**
- ✓ **Si sviluppa dopo i 40 anni.**
- ✓ **Attacchi (rapidi) simili a scosse elettriche.**
- ✓ **Spesso scatenato quando si muove o si stimola la parte interessata (es. parlare, masticare, lavarsi il volto).**
- ✓ **Attacchi dolorosi possono coinvolgere una o più branche. Più frequente è il coinvolgimento della branca media e inferiore (sintomi iniziali nei denti e gengive).**
- ✓ **Ipersensibilità al caldo e al freddo prima dell'inizio dei sintomi più classici della nevralgia del trigemino.**

| | EMICRANIA | CEFALEA TENSIVA | CEFALEA A GRAPPOLO | NEURALGIA TRIGEMINO |
|---------------------------|-------------------------------------|------------------------|---|--------------------------------|
| FAMILIARITÀ | presente | assente | presente | assente |
| PREVALENZA SESSO | 3:1 | 2:1 | 1:4 | 1:1 |
| QUALITÀ DOLORE | pulsante | gravativo, costrittivo | trafittivo, lancinante | trafittivo, "scossa elettrica" |
| SEDE | unilaterale | bilaterale | unilaterale orbitale | unilaterale |
| INTENSITÀ | medio-forte | lieve-media | forte | forte |
| DURATA | 4 - 72 ore | 30 min - 7 giorni | 15 - 180 min | secondi |
| PROFILO TEMPORALE | episodico | episodico, cronico | cronobiologico | episodico |
| SEGNI E SINTOMI ASSOCIATI | nausea, vomito, fono-foto-osmofobia | nessuno | lacrimazione, ptosi, miosi, rinorea, arrossamento congiuntivale | nessuno |
| COMPORTAMENTO PAZIENTE | isolamento, buio, silenzio, riposo | lievi modificazioni | irrequietezza | evitamento stimoli |

Nevralgia del Trigemino

Nevralgia del Trigemino

Eziologia

La nevralgia del trigemino è solitamente causata da:

- Comune: compressione di un'arteria intracranica (p. es., arteria cerebellare inf. ant., arteria basilare ectasica)
- Meno frequenti:
 - ✓ Ansa venosa che comprime il 5° nervo cranico (trigemino) a livello della zona d'ingresso della sua radice nel tronco encefalico
 - ✓ Compressione da parte di una massa tumorale
 - ✓ Placca di sclerosi multipla nella zona di ingresso della radice (in genere nei pazienti giovani)

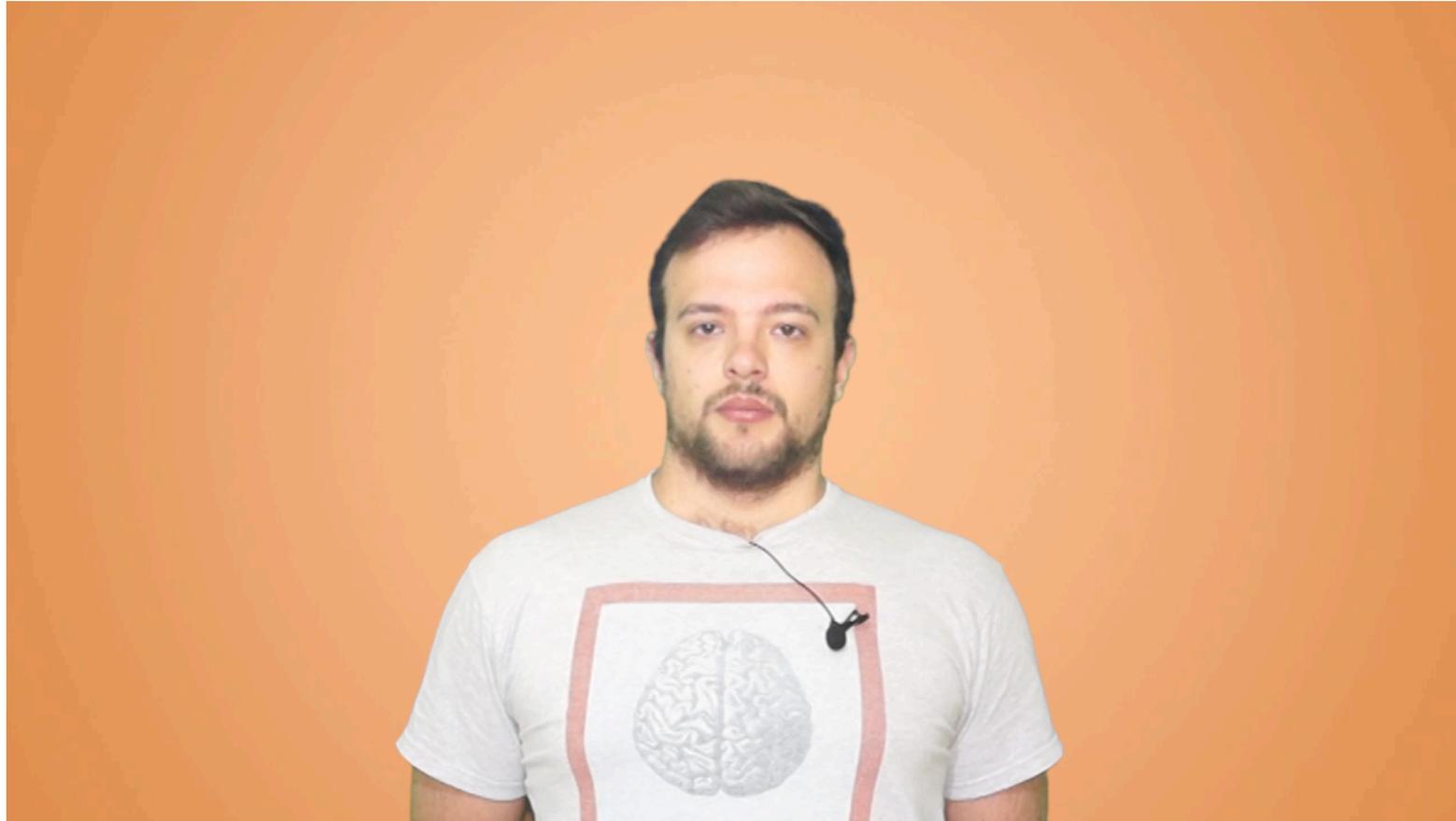
Sintomatologia

- Caratteristico dolore parossistico, lancinante, intollerabile e talvolta invalidante è spesso quasi patognomonico.

Trattamenti

- Carbamazepina, che di solito è efficace per lunghi periodi; se la carbamazepina è inefficace o ha effetti avversi, provare con un altro farmaco (p. es., oxcarbazepina, baclofene, lamotrigina).
- Se dolore acuto persiste, vanno presi in considerazione trattamenti neuroablativi; tuttavia, l'efficacia può essere temporanea, ed il miglioramento può essere seguito da un dolore ricorrente che è persino più forte rispetto ai precedenti episodi. Solitamente la decompressione vascolare allevia il dolore, ma nel 15% delle persone questo recidiva.

<https://youtu.be/78o2GdS5rkU>





Emicrania

Senza aura ~85%
Con aura ~15%



Caratteristiche

- **Attacchi periodici.**
- Si manifesta con dolore di intensità moderata o severa, generalmente pulsante e monolaterale.
- **Associata a nausea/vomito e/o fotofobia e fonofobia.**
- Durata dell'attacco varia da 4 ore fino a 3 giorni.
- **Può essere indotta o aggravata da fattori quali condizioni ambientali, alimenti, stress, modificazioni del ritmo sonno-veglia (emicrania del week-end), variazioni ormonali (emicrania mestruale).**

Emicrania con aura

- **Aura:** sintomi neurologici transitori che precedono la comparsa del dolore (disturbi visivi, disturbi sensitivi) con durata variabile da qualche minuto a 1 ora.

Emicrania senza aura

- Nel 75% dei casi tra i 10 e i 30 anni e tende ad attenuarsi e poi a scomparire oltre i 50 anni.
- Si distinguono forme a bassa (< 2 attacchi/mese), media (3-5 attacchi/mese) ed alta (> 5 attacchi/mese) frequenza.

The Influence of Estrogen on Migraine

A Systematic Review

Jan Lewis Brandes, MD



**L'emicrania
predilige le donne**

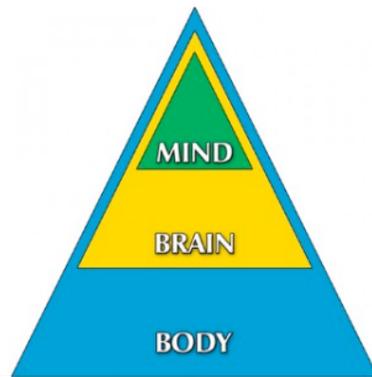
**Ciclo ormonale femminile è una variabile
importante nella storia naturale dell'emicrania**

Alta [estrogeni] nelle donne emicraniche

- ✓ **Donne > Uomini (18% delle donne).**
- ✓ **Fino ai dodici anni, bambini e bambine ne soffrono allo stesso modo.**
- ✓ **Dopo pubertà, Femmine 3x Maschi**
- ✓ **Periodo riproduttivo: 1 donna su 4.**
- ✓ **Emicrania è sensibile alle variazioni ormonali in periodo mestruale (in negativo) e durante la gravidanza (in positivo).**
- ✓ **Post-menopausa: intensità e frequenza dell'emicrania tendono a ridursi.**

- **Estrogeni e progestinici => effetti sui neuroni centrali serotoninergici e oppioidergici**
- **Modulano l'attività neuronale e densità recettoriale (estrogeni => metabolismo serotonina)**
- **Caduta dell'estradiolo nella fase premestruale.**

Fattori scatenanti

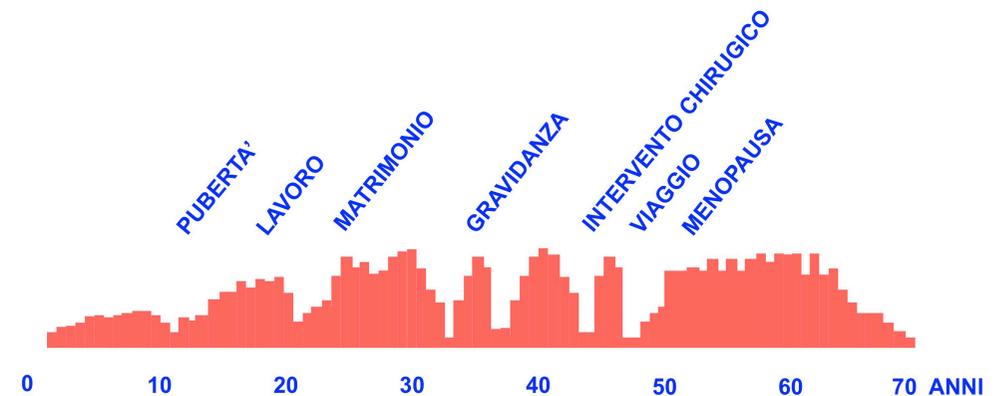


ATTACK

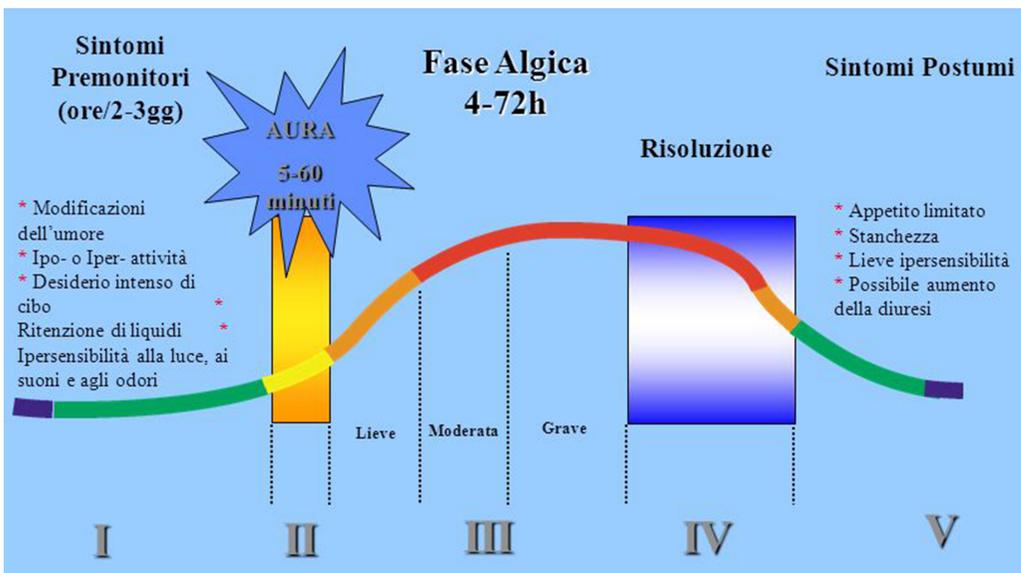
**Threshold
breached**

THRESHOLD

| MIGRAINE TRIGGERS | |
|---------------------------------------|-------------------|
| Trigger | % Patients |
| Emotional stress | 80 |
| Menstrual cycle in women ^o | 65 |
| Not eating | 57 |
| Weather | 53 |
| Sleep disturbances | 50 |
| Odors | 44 |
| Neck pain | 38 |
| Lights | 38 |
| Alcohol | 38 |
| Smoke | 6 |
| Sleeping late | 32 |
| Heat | 30 |
| Food | 27 |
| Exercise | 22 |
| Sexual activity | 5 |

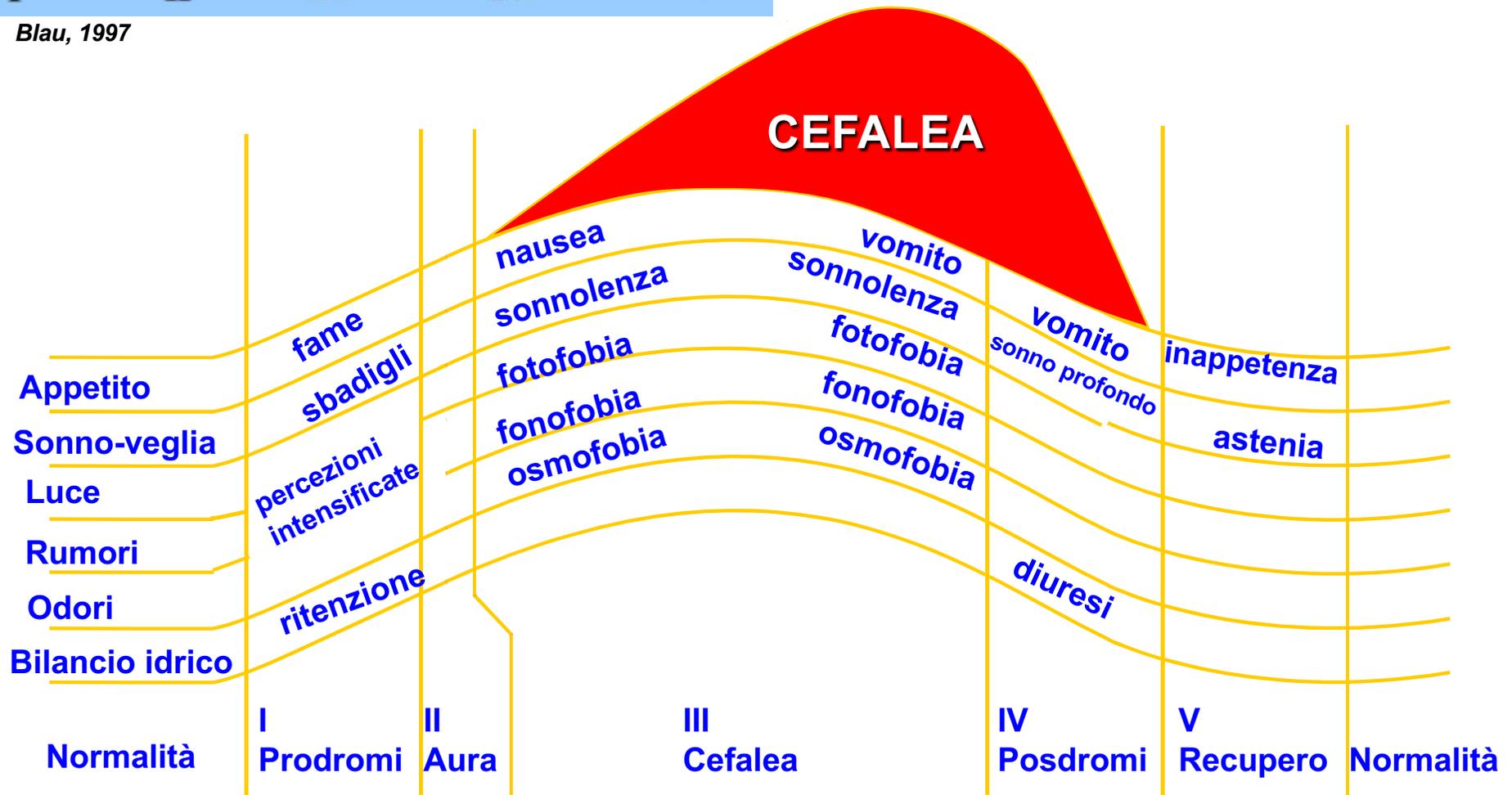


Cutrer FM, Bajwa ZH, Sabahat A (2011): Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Diagnosis of Migraine in Adults. In: UpToDate, Harris A, Edwards MS, Baron EL (Ed); accessed on 1-26-12; Last literature review version 19.3: January 2012; Topic last updated September 29, 2011.

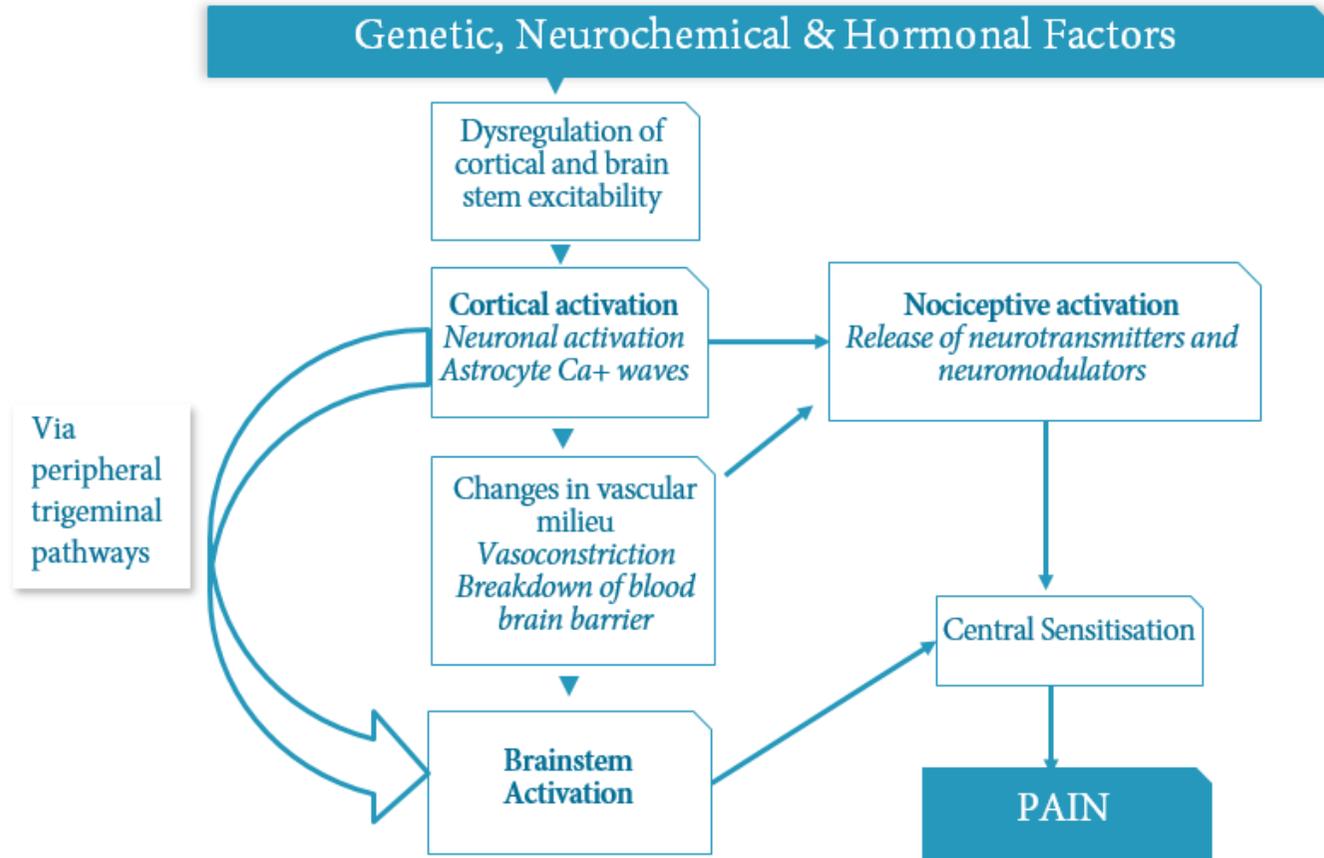


Blau, 1997

FASI EMICRANIA



PATHOPHYSIOLOGY OF MIGRAINE



Charles, A., & Brennan, K. C. (2010). *The neurobiology of migraine. Handbook of clinical neurology, 97, 99-108.*

Teorie patogenetiche

⇒ Per anni attenzione focalizzata su **vasocostrizione e di vasodilatazione**, durante l'attacco <=
PERO'
non è chiaro se vasodilatazione e vasocostrizione siano una causa o un effetto dell'emicrania

Millichap JG, Pediatric Neurology 2003

“ Fattori dietetici potrebbero intervenire in fasi del processo emicranico influenzando il rilascio di serotonina e norepinefrina, causando vasocostrizione e vasodilatazione o diversamente stimolando direttamente i gangli del nervo trigemino, i nuclei del tronco, il talamo, la corteccia....”

Ipotesi Vascolare/Vasomotoria

Fase I: Vasocostrizione arterie intracraniche (aura)

Fase II: Vasodilatazione arterie extracraniche (dolore)

Ipotesi della Depolarizzazione (“Depressione della diffusione elettrica corticale”)

Alterazione nella corteccia cerebrale con un picco di depolarizzazione seguito da depressione dell'eccitabilità neuronale

Riduzione focale dell'attività elettrica e aumento del flusso ematico in seguito all'applicazione di uno stimolo doloroso

Ipotesi del Deficit del Sistema Nocicettivo (“Non organic central pain”)

Cefalea => espressione di alterazione funzionale dell'apparato nocicettivo (“disnocicezione”).
Carenza di serotonina e endorfine nel SNC => deficit sistema anti-nocicettivo.

Fattori esterni

Fattori interni

disturbi degli scambi ionici a livello neuronale
geneticamente determinati

**SILENT
CSD
Non Aura**

CEREBRAL SPREADING DEPRESSION
Onda lenta di depolarizzazione neuronale che attraversa la corteccia a partenza dai lobi occipitali verso le regioni anteriori seguita da soppressione dell'attività

Aura

**Attivazione
del Sistema
Trigemino-
Vascolare**

Infiammazione neurogenica sterile intorno ai vasi durali mediata da neurpeptidi (**Calcitonin Gene Related Protein**)

**Dolore
Lieve**

Progressiva sensibilizzazioni delle vie afferenti periferiche e centrali

**Dolore
Forte
Allodinia**

Meccanismo comune alla base dell'attacco emicranico

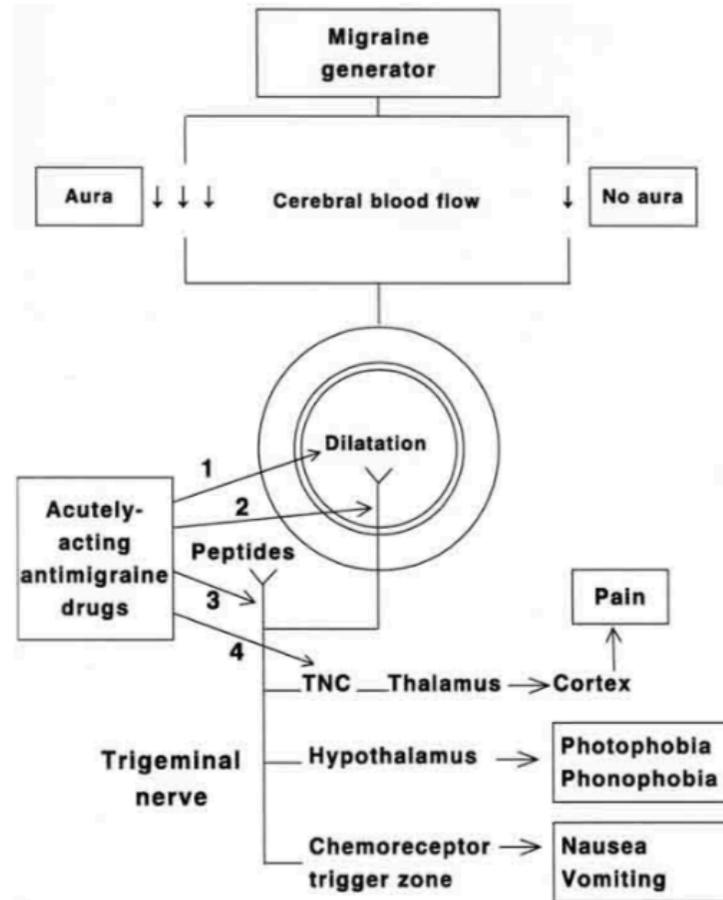


Fig. (2). Diagram showing putative changes in migraine and the therapeutic targets of acutely acting antimigraine drugs. These drugs are believed to owe their antimigraine efficacy to direct vasoconstriction of dilated cranial blood vessels (1), inhibition of trigeminally-induced cranial vasodilatation (2), plasma protein extravasation (3) and/or central neuronal activity (4). Only lipophilic, brain penetrant triptans (not sumatriptan) exert central trigeminal inhibitory effects. For details see text. Modified from [18] 1999a Eur.J.Pharmacol. 375: 61-74. TNC, trigeminal nucleus caudalis.

"Instabilità" vascolare e Eemicrania

Tre fattori interconnessi causano alterazioni del calibro vascolare.

Inflammation influenza i livelli di molti **Mediatori neuroendocrini** e **Neurotrasmettitori**
Questi, a loro volta, possono modulare **Inflammation**.

• INFIAMMAZIONE

- ✓ IL-1b aumenta la COX-2 => nervo trigemino rilascia ==> Peptide Correlato al Gene della Calcitonina (CGRP).
- ✓ Durante alcuni attacchi di emicrania, è possibile riscontrare un aumento delle concentrazioni di CGRP (saliva, plasma)
- ✓ CGRP si lega ai recettori CGRP localizzati intorno ai vasi meningei, causando vasodilatazione, degranolazione dei mastociti e vasi sanguigni "leaky" (stravaso).
- ✓ TNF- alfa può far aumentare espressione del gene CGRP.
- ✓ iNOS, che è indotto da TNF e NF-kb (un fattore di trascrizione), aumenta anche l'espressione del gene CGRP. iNOS produce ossido nitrico => vasodilatazione. Le persone con emicrania con aura hanno una maggiore sensibilità all'ossido di azoto endoteliale.
- ✓ Le persone con emicrania hanno maggiori probabilità di avere una variazione del gene TNF-alfa. Queste persone hanno il polimorfismo **TNF- α -308G / A**, associato al rischio di emicrania. Questa variazione fa sì che queste persone abbiano un picco maggiore di TNF in risposta a un trauma, un'infezione o un agente infiammatorio.

• ALTERAZIONI Neuroendocrine

Disfunzione nel sistema endocrino/ormonale («asse ipotalamo-ipofisi-surrene») porta a livelli sbilanciati di:

- ✓ Cortisolo provoca vasocostrizione
- ✓ Angiotensina II provoca vasocostrizione
- ✓ Vasopressina provoca vasocostrizione
- ✓ Neuropeptide Y provoca vasocostrizione
- ✓ Adrenalina & Noradrenalina provocano vasocostrizione
- ✓ Testosterone provoca vasocostrizione
- ✓ Melatonina provoca vasocostrizione
- ✓ Sostanza P provoca la vasodilatazione (e dolore)
- ✓ Estrogeni provoca vasodilatazione

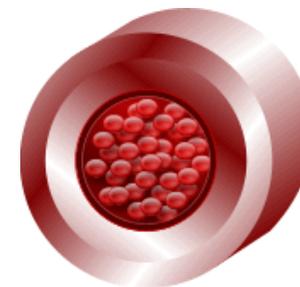
• ALTERAZIONI di Neurotrasmettitori

- ✓ Glutammato provoca vasodilatazione.
- ✓ GABA provoca vasodilatazione.
- ✓ Serotonina provoca vasocostrittore (carenza di serotonina causa vasodilatazione).
- ✓ Acetilcolina provoca vasocostrizione (carenza di acetilcolina causa vasodilatazione)

"Instabilità" vascolare e Emicrania

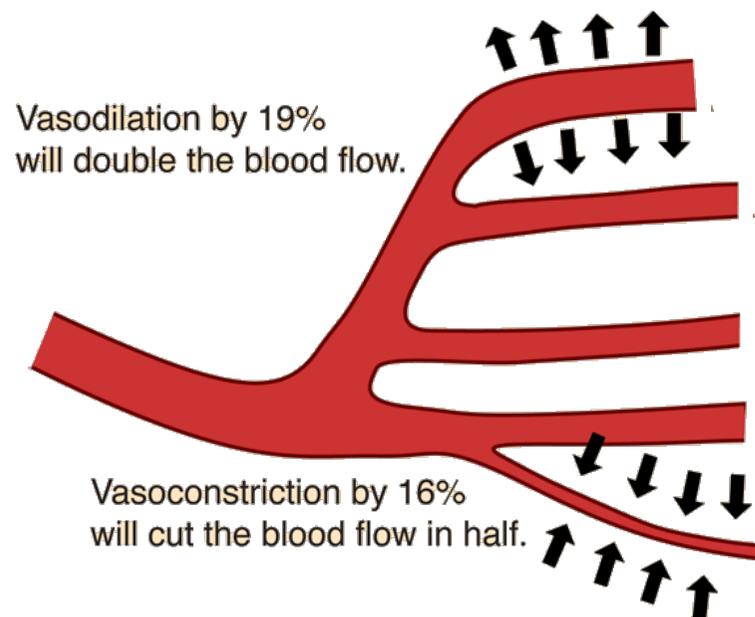
L'emicrania può essere causata da **VASODILATAZIONE** come risultato di:

- Calore
- Sesso
- Esercizio (durante o post)
- Infezione o malattia
- Traumi
- Ingestione di alimenti o sostanze chimiche a cui sono sensibili (glutine, caseina, ecc.)
- Ipoglicemia
- Eccesso di Glutammato
- Estrogeni: dopo le mestruazioni - i livelli di estrogeni raggiungono il picco dopo 11-13 giorni
- Vampate di calore delle donne in perimenopausa (aumentano la vasodilatazione da estrogeni)



L'emicrania può essere causata da **VASOCOSTRIZIONE** come risultato di:

- Stress
- Alta pressione sanguigna (nella cui patogenesi e' coinvolta angiotensina II)
- Serotoninergici come gli SSRI e il triptofano o gli alimenti che contengono alti livelli di triptofano possono aumentare i livelli di serotonina e probabilmente esacerbare i mal di testa da vasocostrizione



SEROTONINA nella patogenesi dell'Emicrania

La serotonina (5-HT) è prodotta in diversi distretti dell'organismo:

- GI (stimola la motilità);
- Piastrine (azione vasocostrittrice e trombogena);
- SNC => neurotrasmettitore nella modulazione di diverse funzioni neurologiche (trasmissione degli stimoli algici).

Serotonina nella patogenesi dell'attacco emicranico:
Riduzione del contenuto piastrinico di serotonina (15% - 52%).

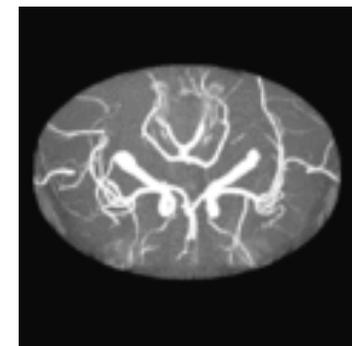
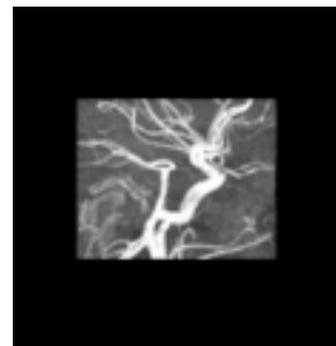
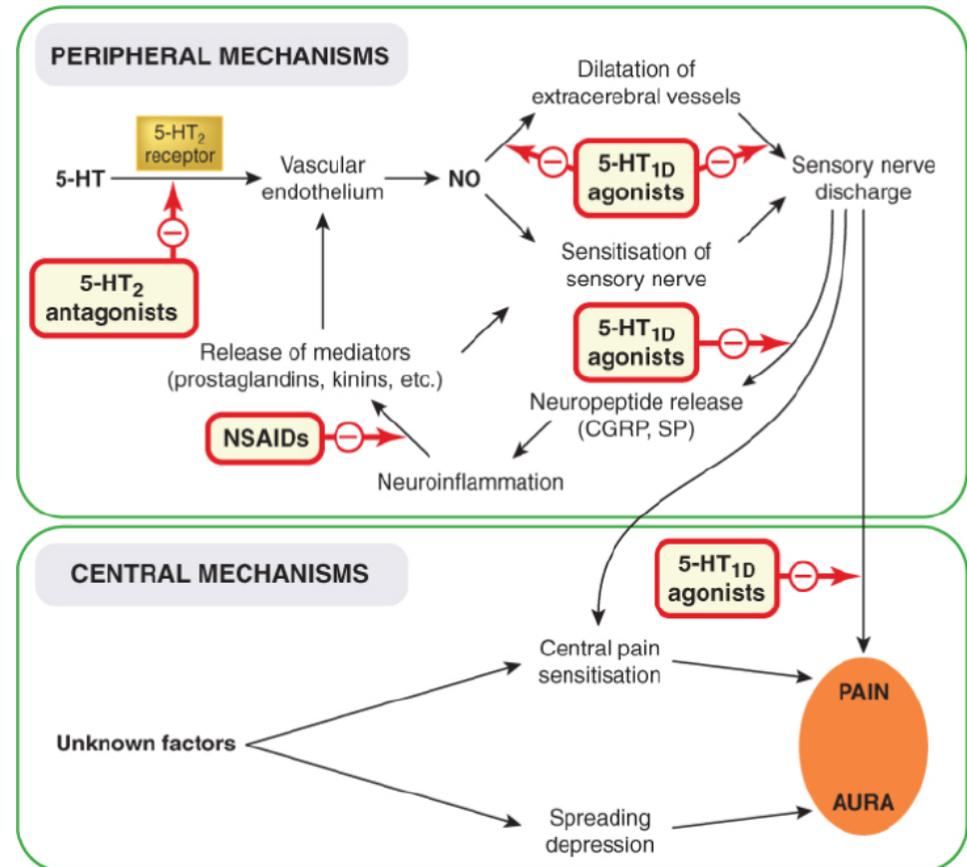
⇒ improvvisa liberazione di serotonina

⇒ **vasocostrizione** arterie cerebrali;

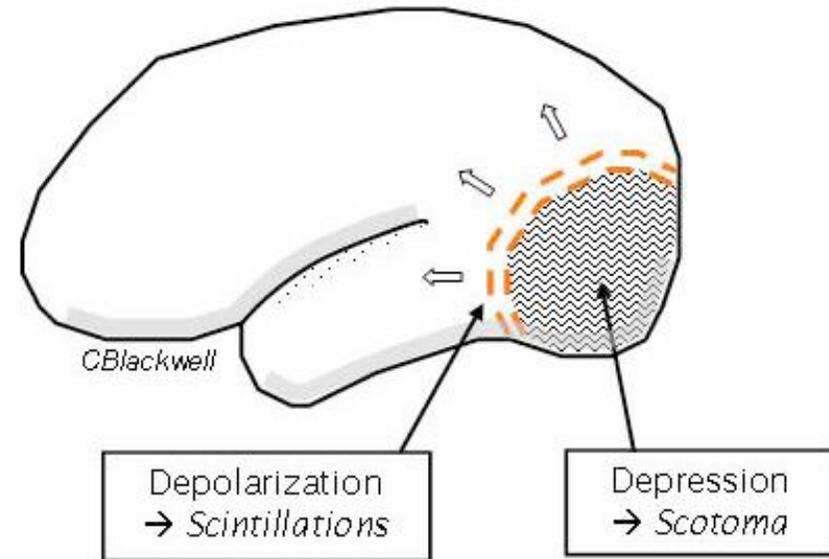
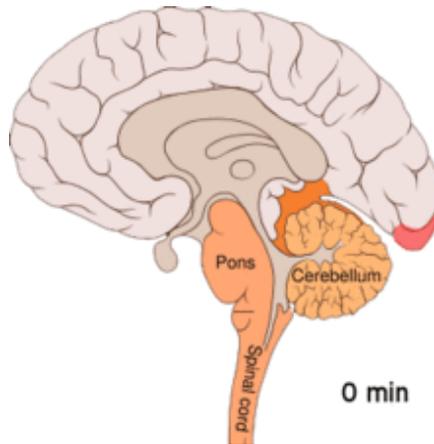
⇒ successiva rapida metabolizzazione serotonina e riduzione dei livelli plasmatici

⇒ **vasodilatazione**

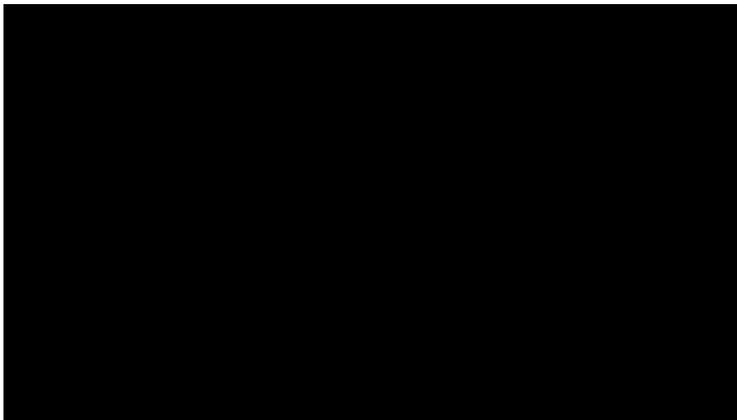
⇒ fase dolorosa dell'attacco emicranico.



Teoria della CSD



<https://youtu.be/wMX7GwdTUV0>



Cortical spreading depression (CSD)

Onda di eccitazione dei neuroni seguita da depressione dell'attività neuronale che si propaga attraverso la corteccia cerebrale.

Viaggia ad una velocità di 3-6 mm/min

Può iniziare a 24 ore prima dell'attacco

E' innescata dall'attivazione dei recettori NMDA, che a loro volta aumentano l'eccitabilità corticale

Aura (Scotoma scintillante)

- **Scotoma:** alterazione parziale del campo visivo, caratterizzata dalla comparsa di macchie cieche, scure o colorate, fisse o scintillanti (punti luminosi o flash). Può manifestarsi nel campo visivo di uno o di ambedue gli occhi.
- Il paziente percepisce un'area di minor efficienza visiva, attorno alla quale la visione è generalmente buona.

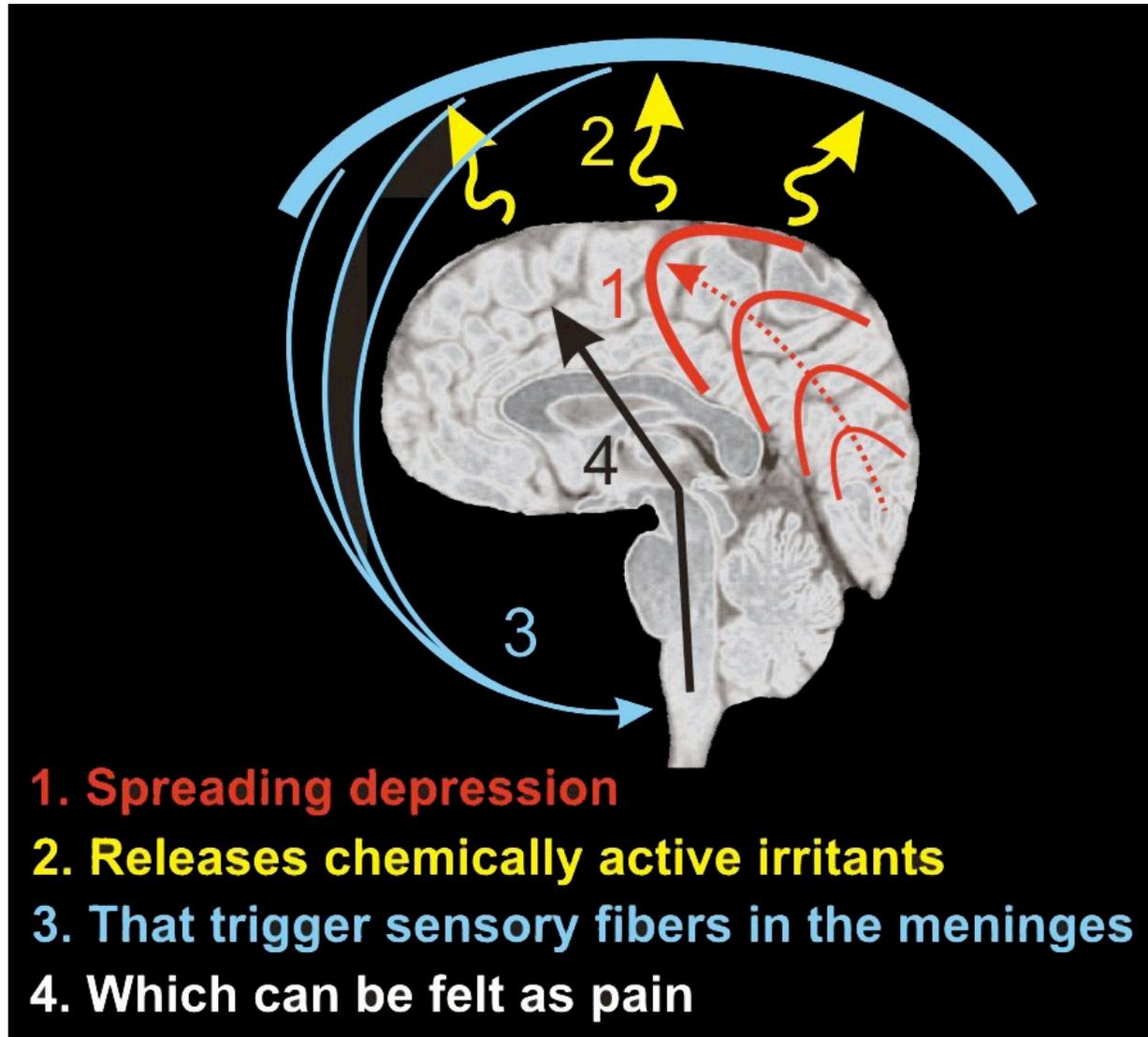


Fase depolarizzazione: scintillio



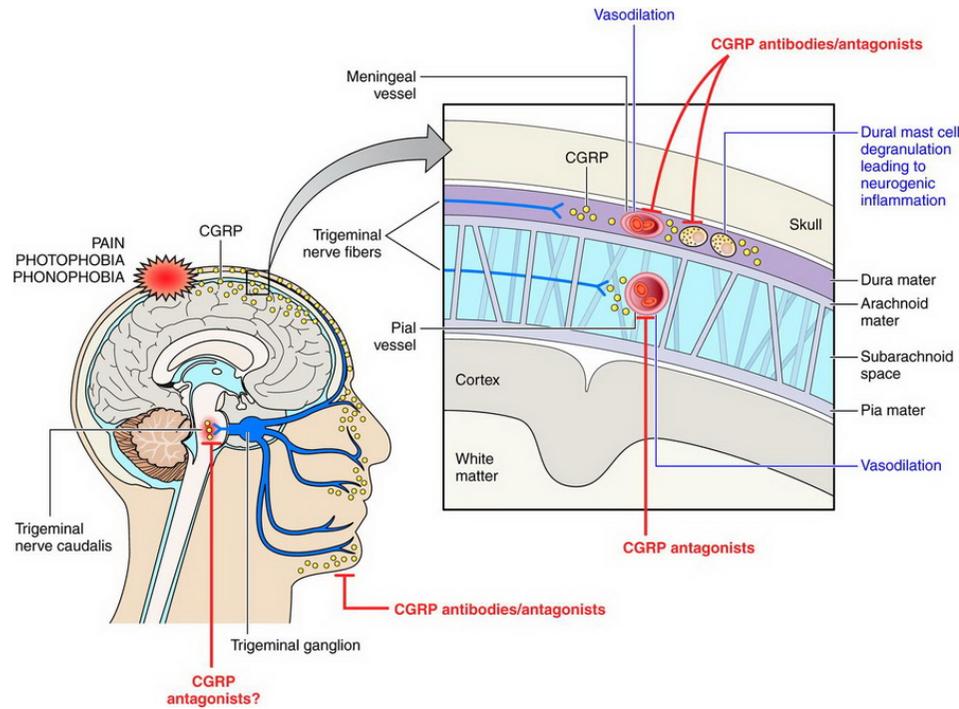
Fase depressione: scotoma

Eventi innescati dalla CSD



CGRP & emicrania

**Cambiamenti neuronali SNC => attivazione neuroni trigeminali nocicettivi =>
 INFIAMMAZIONE NEUROGENA
 rilascio CGRP a livello delle terminazioni nervose**



- **CGRP**: neuropeptide 37aa (isoforme α e β), distribuito in SNC e SNP.
- Presente a livello dei neuroni sensoriali, nelle fibre C amieliniche e nelle fibre A- δ
- Il recettore del CGRP, correlato ad una proteina G, è formato da tre subunità: receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1), calcitonin-like receptor (CLR) ed il receptor component protein (RCP).
- **[CGRP]** \blacktriangle Durante gli attacchi emicranici spontanei a a livello della vena jugulare esterna
- **[CGRP]** \blacktriangledown dopo somministrazione di triptani (miglioramento sintomatologico)

**Attivatori dei recettori TRPA1
 => Rilascio di CGRP dai terminali
 perivascolari dei neuroni sensitivi**

=> infiammazione neurogena (crisi dolorosa)

Box 1. Mechanisms involved in migraine pathophysiology

Figure 1.

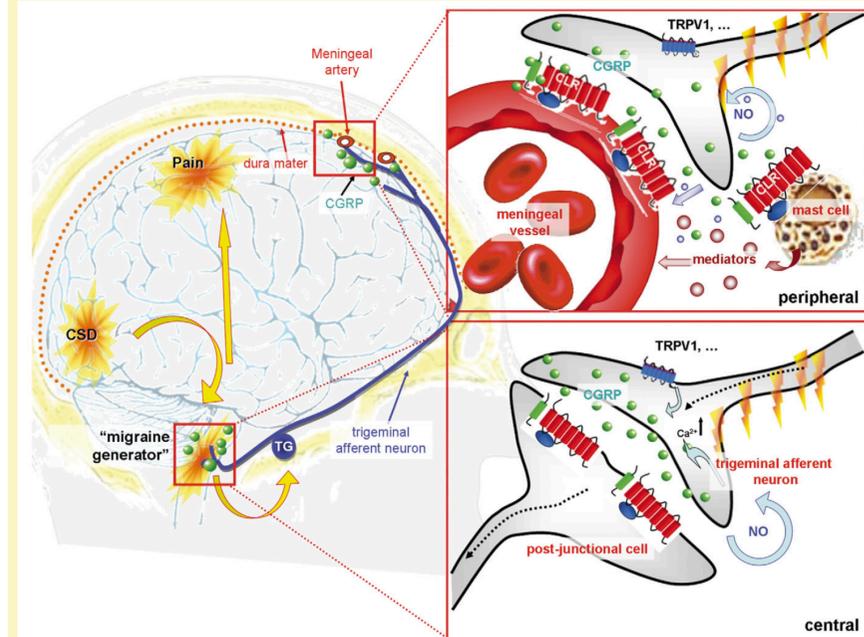
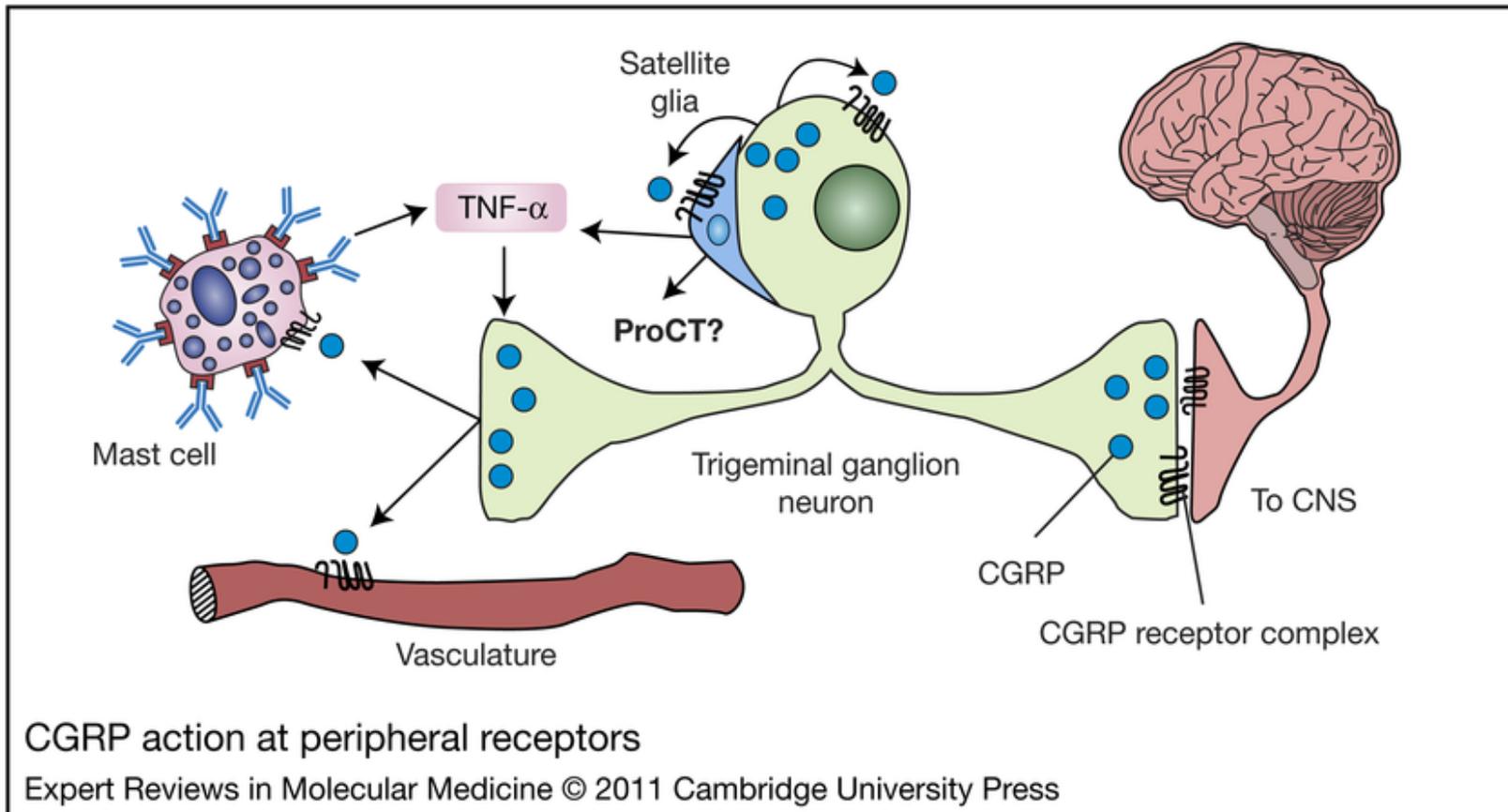


Figure 1. Migraine attacks might be triggered by disturbances of neural processing in the brain. These disturbances could be, for example, CSD or activation of a brainstem "migraine generator region". The central neuronal changes are followed by activation of trigeminal nociceptive neurones, which, in turn, release CGRP at their central and peripheral nerve endings. CGRP release in the periphery leads to pronounced vasodilatation (upper inset). This meningeal vasodilatation can be attributed to direct activation of vascular CGRP receptors and to CGRP-dependent release of mediators from mast cells [87], which in addition can cause neurogenic inflammation. Within the brainstem (lower inset), the release of CGRP is thought to facilitate pain transmission. NO [39] and transient receptor potential vanilloid-1 receptors [79,88] have been shown to be particularly important modulators of CGRP release at both central and peripheral nerve endings.

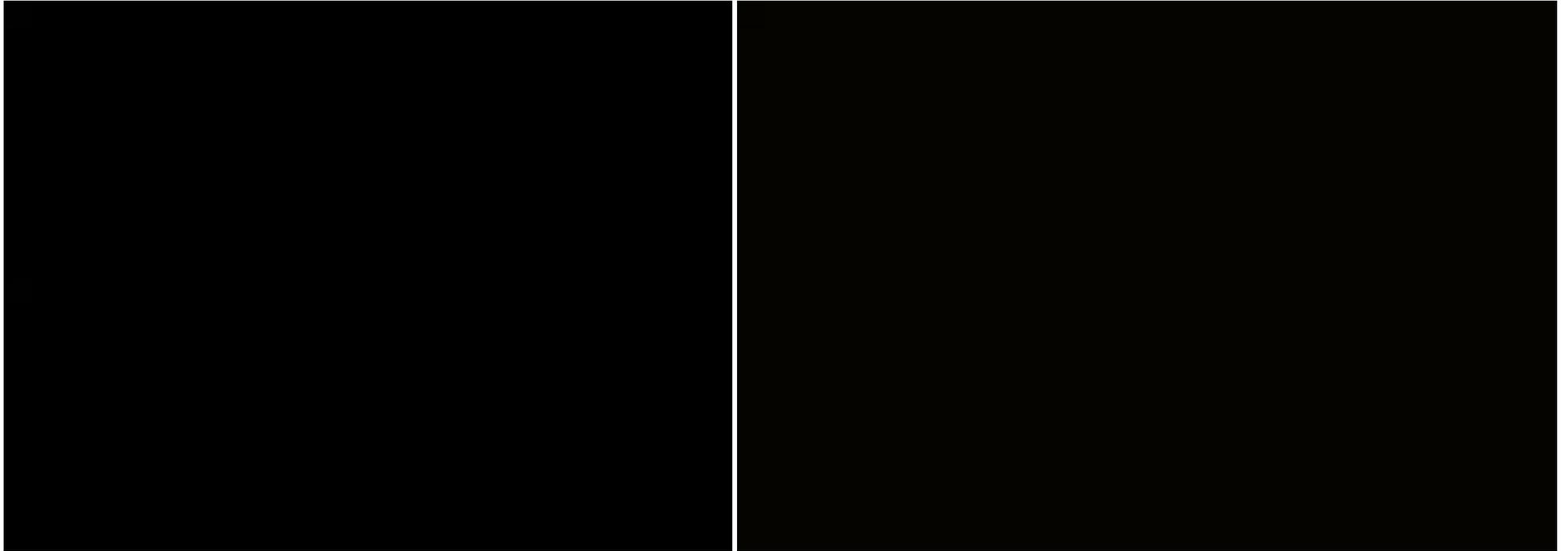
CGRP

- **Recettore CGRP localizzato sulle cellule muscolari lisce dei vasi intracranici + sulle membrane cellulari dei mastociti**
- **Attivazione a questo livello porta a degranulazione mastocitaria**
- **=> rilascio mediatori (bradichinina, istamina e PGs) =>feedback positivo rilascio di CGRP (Ctks attivano trascrizione CGRP).**



Cortical spreading depression (CSD)

<https://youtu.be/yZr9Joe85wg>



Emicrania e genetica

Difetti genetici correlati con emicrania emiplegica familiare (FHM)

| Tipo di emicrania | Riferimento (i) | Gene interessato | Sintomi clinici |
|-------------------|-----------------------|------------------|----------------------------|
| FHM1, 19p13 | Joutel et al. 1993 | CACNA1A | FHM, MA, SZ rara, PCA, NYS |
| | Ophoff et al. 1996 | | |
| FHM2, 1q23 | Marconi et al. 2003 | ATP1A2 | FHM, MA, MO, MR |
| | De Fusco et al. 2003 | | |
| | Terwindt et al. 1997 | | FHM o BFIC o FHM + BFIC |
| | Vanmolkot et al. 2003 | | FHM |
| FHM3, 2q24 | Dichgans et al., 2005 | SCN1A | |

(FHM familial hemiplegic migraine, MA migraine with aura, MO migraine without aura, SZ seizure, PCA permanent cerebellar ataxia, NYS nystagmus, MR mental retardation, BFIC benign familial infantile convulsions)

Subunità alfa1 del canale del calcio voltaggio-dip Cav2.1

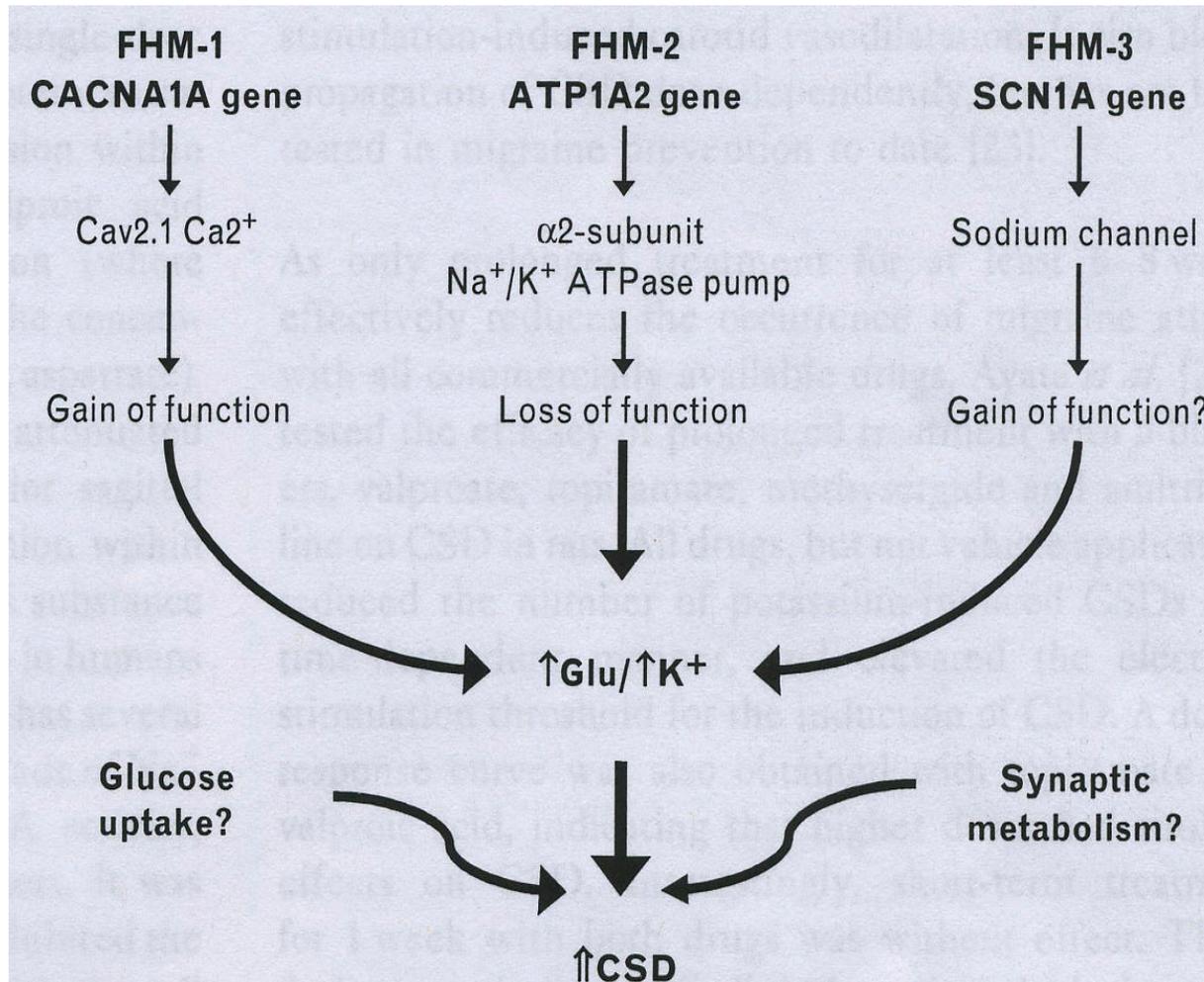
Subunità alfa2 dell' ATPasi sodio, potassio

Canale del sodio neuronale voltaggio-dip Nav1.1

Estevez et al. *Hum Genet* 2004

Emicrania emiplegica familiare

L'aura comporta un deficit motorio completamente reversibile con una durata fino a 24 h o giorni + familiarità



Tre Geni alterati noti

- 1 (19p13) > rilascio Glu
- 2 (1q23) < rimozione Glu,K⁺
- 3 (2q24) > scarica neuronale

Altre mutazioni

di geni candidati possono alterare metabolismo sinaptico

↓
ipereccitabilità neuronale
↓
CSD

Loci candidati nelle altre forme di Emicrania

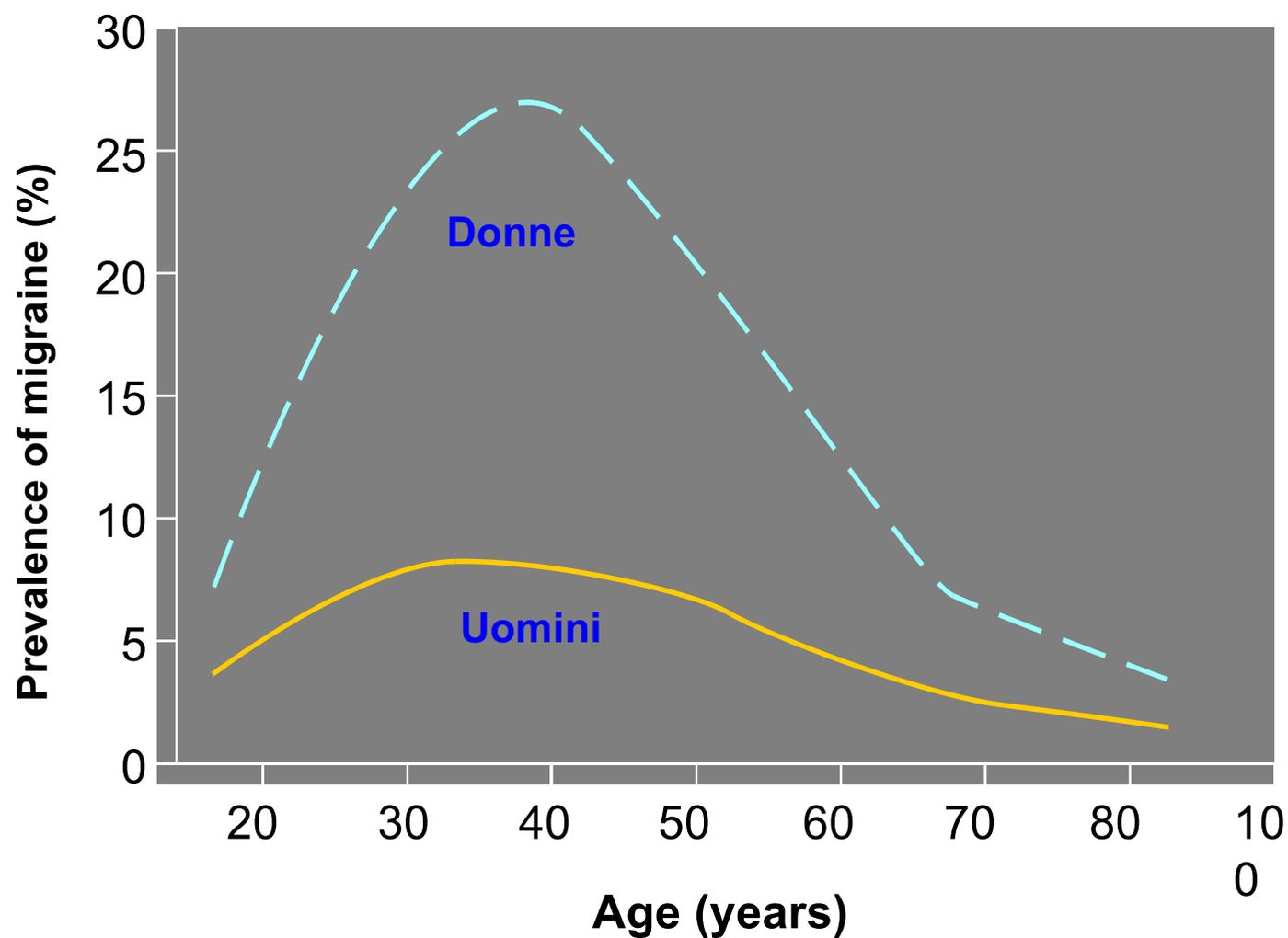
| | |
|--------------|---------------------|
| E Senza aura | 4q21, 14q21.2-q22.3 |
| E con aura | 4q24, 11q24 |

Gardner KL, 2006

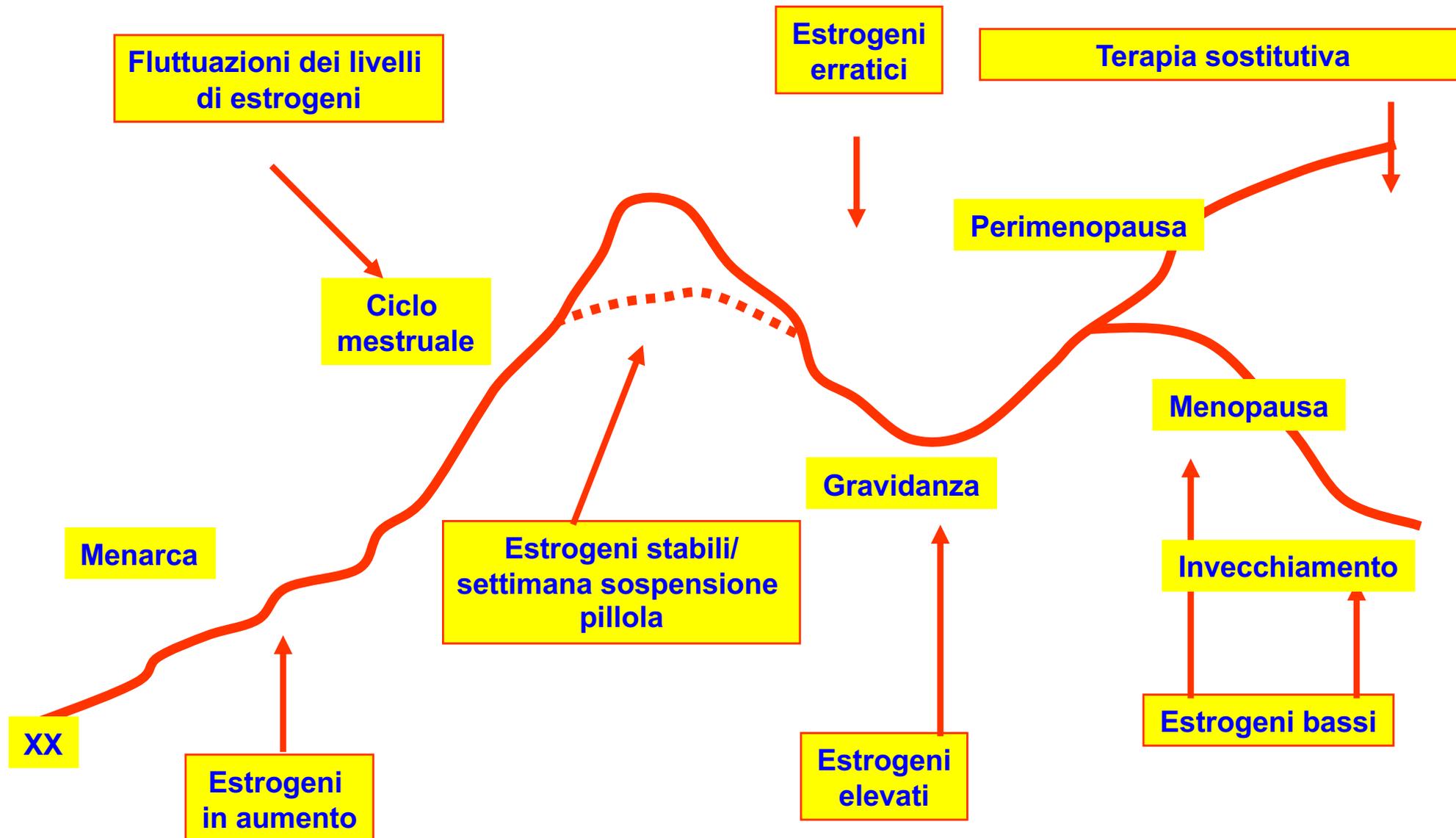
Sanchez del Rio M, Reuter U, Moskowitz MA, 2006

Collegamento tra Emicrania e sesso

Prevalenza dell'Emicrania in Uomini e Donne dopo la pubertà



Tappe della vita riproduttiva & Emicrania



Emicrania catameniale [dal greco katamenios, mensile]

Menstrual Migraine:
Breaking the Cycle

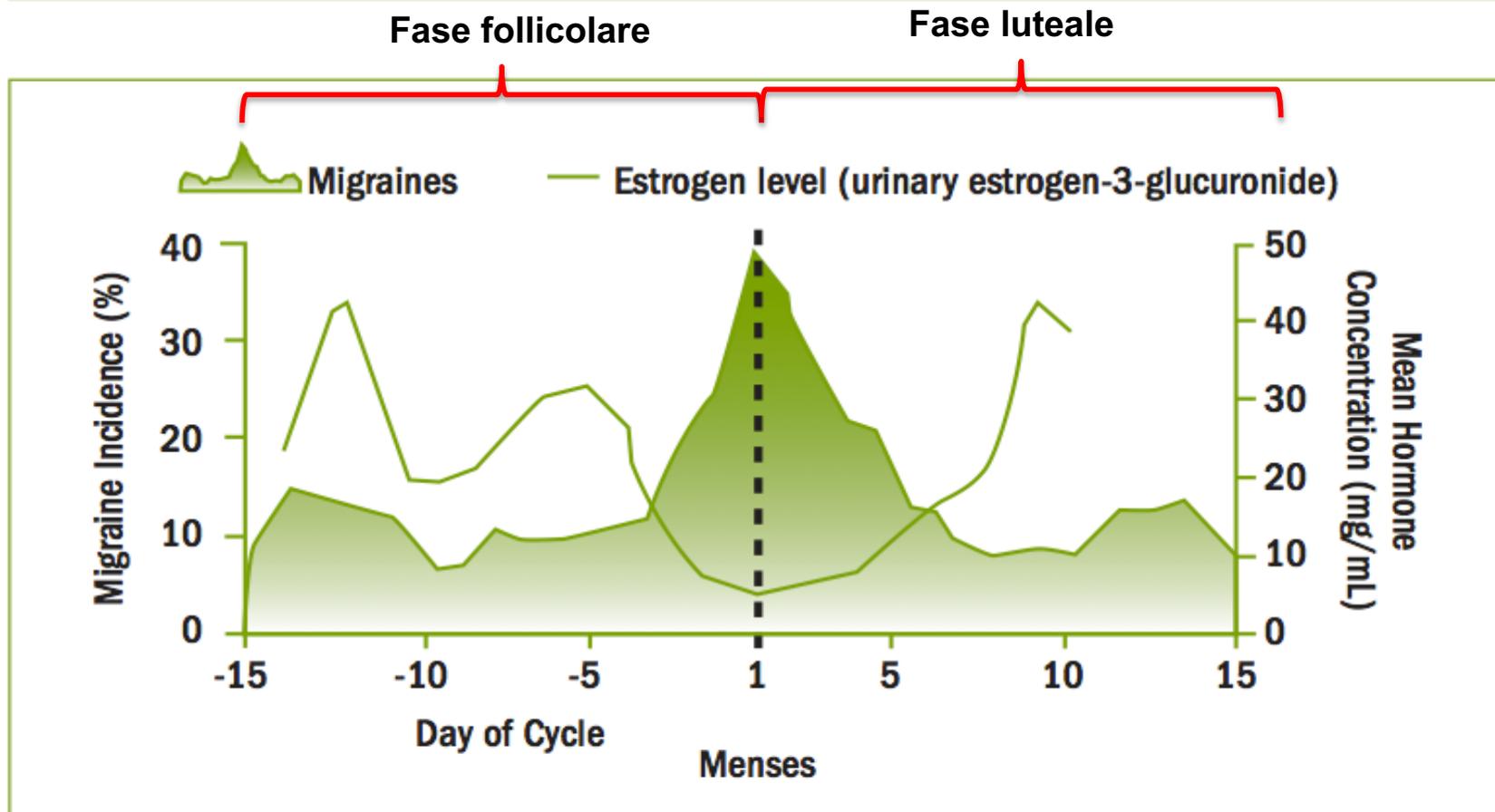


Figure 4. The relationship of estrogen level to migraine prevalence during the menstrual cycle. Study examined estrogen and progesterone metabolites with occurrence of migraine in 38 women who had a diagnosis of menstrual migraine. All participants had regular menses and were not taking oral contraception. Adapted from MacGregor EA, et al.⁹

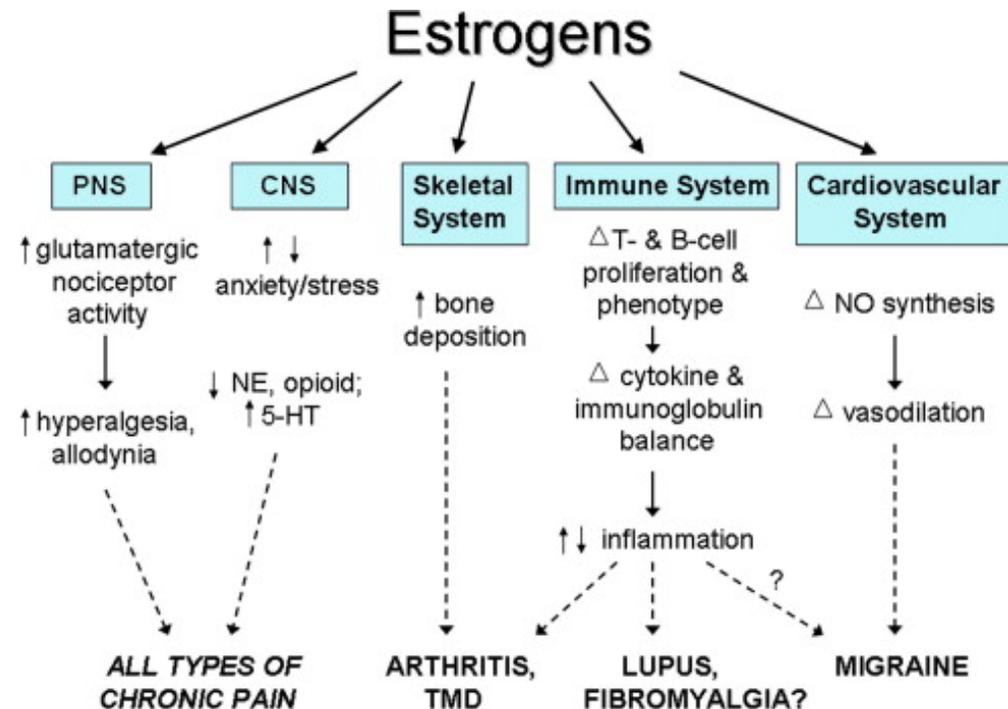
Calo Estrogeni



Emicrania senza aura correlata al ciclo

Estrogeni: Vasodilatazione/vasocostrizione e Modulazione del dolore

- Estrogeni e progestinici hanno potenti effetti sui neuroni centrali serotoninergici ed oppioidergici (modulando sia attività neuronale che la densità recettoriale);
- Estrogeni influenzano il metabolismo della serotonina;
- Donne emicraniche hanno livelli particolarmente alti di estrogeni;
- Caduta dell'estradiolo nella fase premenstruale => contrazione dei vasi
- Caduta dell'estradiolo nella fase premenstruale => diminuzione di serotonina
- => mancanza autoinibizione sui recettori serotoninergici periferici => Vasodilatazione



Modulation of pain by estrogens depends on the diverse, tissue-specific actions of estrogens in multiple systems of the body.

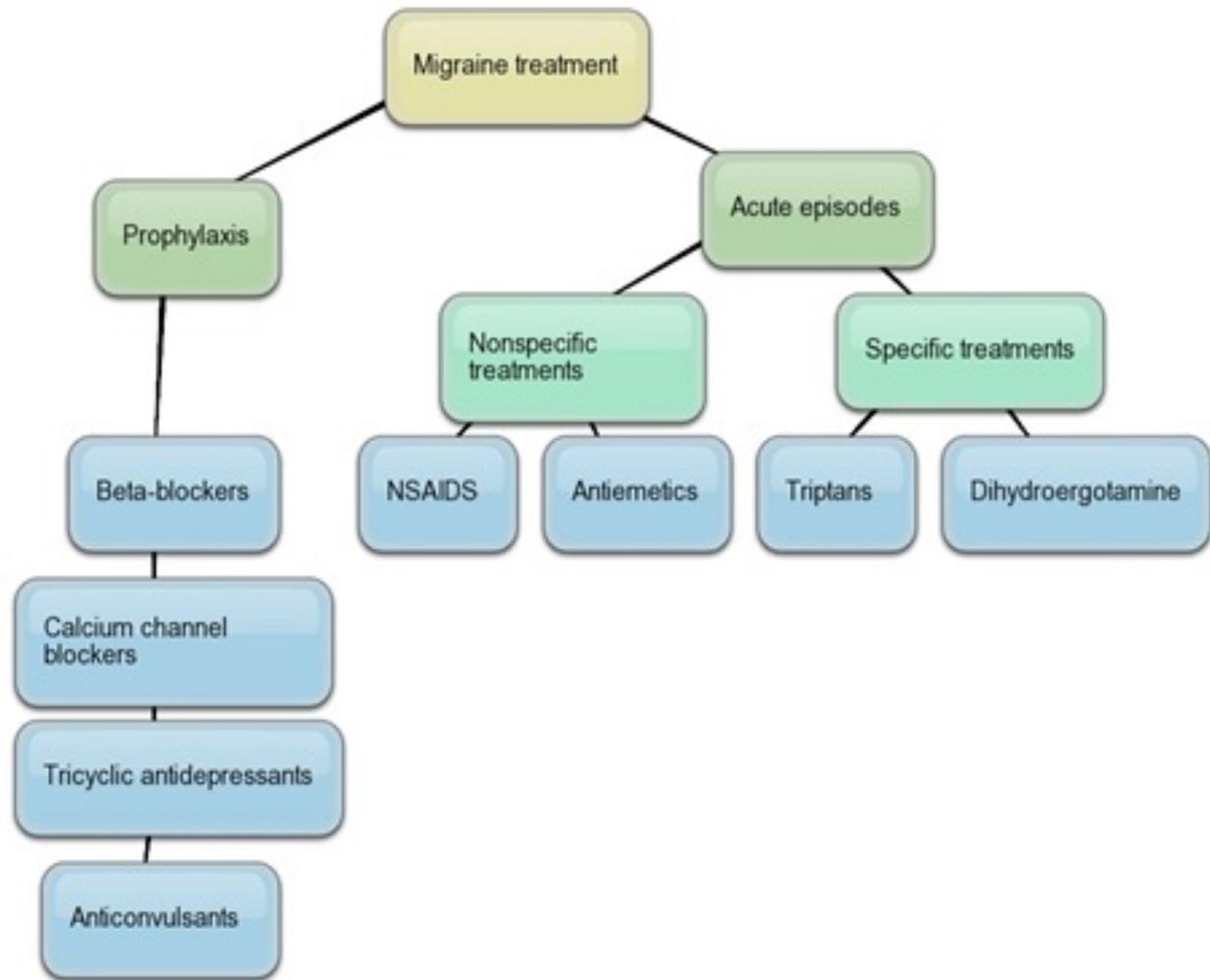
Shown is a sample of the mechanisms by which estrogens modulate pain via their effects in the peripheral nervous system (PNS), central nervous system (CNS), skeletal, immune and cardiovascular systems; in all cases there is at least preliminary evidence that estrogenic modulation of that system alters pain directly, or alters disease trajectory which likely affects pain.

Rebecca M. Craft

Modulation of pain by estrogens PAIN, Volume 132, Supplement 1, 2007, S3 - S12

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2007.09.028>

FARMACI



FARMACI INDICATI PER ATTACCHI ACUTI

| Drug | Dose | Usual Range/Comments |
|--|---|--|
| Analgesics | | |
| Acetaminophen (Tylenol) | 1,000 mg at onset; repeat every 4–6 hours as needed | Maximum daily dose is 4 g |
| Acetaminophen 250 mg/aspirin 250 mg/ caffeine 65 mg (Excedrin Migraine) | 2 tablets at onset and every 6 hours | Available as nonprescription medication as Excedrin Migraine |
| Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs | | |
| Aspirin | 500–1,000 mg every 4–6 hours | Maximum daily dose is 4 g |
| Ibuprofen (Motrin) | 200–800 mg every 6 hours | Avoid doses >2.4 g/day |
| Naproxen sodium (Aleve, Anaprox) | 550–825 mg at onset; can repeat 220 mg in 3–4 hours | Avoid doses >1.375 g/day |
| Diclofenac (Cataflam, Voltaren) | 50–100 mg at onset; can repeat 50 mg in 8 hours | Avoid doses >150 mg/day |
| Ergotamine Tartrate | | |
| Oral tablet (1 mg) with caffeine 100 mg (Cafergot) | 2 mg at onset; then 1–2 mg every 30 minutes as needed | Maximum dose is 6 mg/day or 10 mg/wk; consider pretreatment with an antiemetic |
| Sublingual tablet (2 mg) (Ergomar) Rectal suppository (2 mg) with caffeine 100 mg (Cafergot, Migergot) | Insert 0.5 to 1 suppository at onset; repeat after 1 hour as needed | Maximum dose is 4 mg/day or 10 mg/wk; consider pretreatment with an antiemetic |
| Dihydroergotamine | | |
| Injection 1 mg/mL (D.H.E. 45) | 0.25–1 mg at onset IM, IV, or subcutaneous; repeat every hour as needed | Maximum dose is 3 mg/day or 6 mg/wk |
| Nasal spray 4 mg/mL (Migranal) | One spray (0.5 mg) in each nostril at onset; repeat sequence 15 minutes later (total dose is 2 mg or four sprays) | Maximum dose is 3 mg/day; prime sprayer four times before using; do not tilt head back or inhale through nose while spraying; discard open ampules after 8 hours |
| Serotonin Agonists (Triptans) | | |
| Sumatriptan (Imitrex) | | |
| Injection | 6 mg subcutaneous at onset; can repeat after 1 hour if needed | Maximum daily dose is 12 mg |
| Oral tablets | 25, 50, 85, or 100 mg at onset; can repeat after 2 hours if needed | Optimal dose is 50–100 mg; maximum daily dose is 200 mg; combination product with naproxen, 85/500 mg |
| Nasal spray | 5, 10, or 20 mg at onset; can repeat after 2 hours if needed | Optimal dose is 20 mg; maximum daily dose is 40 mg; single-dose device delivering 5 or 20 mg; administer one spray in one nostril |
| Zolmitriptan (Zomig, Zomig-ZMT) | | |
| Oral tablets | 2.5 or 5 mg at onset as regular or orally disintegrating tablet; can repeat after 2 hours if needed | Optimal dose is 2.5 mg; maximum dose is 10 mg/day |
| Nasal spray | 5 mg (one spray) at onset; can repeat after 2 hours if needed | Do not divide ODT dosage form Maximum daily dose is 10 mg/day |
| Naratriptan (Amerge) | 1 or 2.5 mg at onset; can repeat after 4 hours if needed | Optimal dose is 2.5 mg; maximum daily dose is 5 mg |
| Rizatriptan (Maxalt, Maxalt-MLT) | 5 or 10 mg at onset as regular or orally disintegrating tablet; can repeat after 2 hours if needed | Optimal dose is 10 mg; maximum daily dose is 30 mg; onset of effect is similar with standard and orally disintegrating tablets; use 5-mg dose (15 mg/day maximum) in patients receiving propranolol |
| Almotriptan (Axert) | 6.25 or 12.5 mg at onset; can repeat after 2 hours if needed | Optimal dose is 12.5 mg; maximum daily dose is 25 mg |
| Frovatriptan (Frova) | 2.5 or 5 mg at onset; can repeat in 2 hours if needed | Optimal dose 2.5–5 mg; maximum daily dose is 7.5 mg (three tablets) |
| Eletriptan (Relpax) | 20 or 40 mg at onset; can repeat after 2 hours if needed | Maximum single dose is 40 mg; maximum daily dose is 80 mg |
| Miscellaneous | | |
| Metoclopramide (Reglan) | 10 mg IV at onset | Useful for acute relief in the office or emergency department setting |
| Prochlorperazine (Compazine) | 10 mg IV or IM at onset | Useful for acute relief in the office or emergency department setting |

ODT, orally disintegrating tablet.

*Limit use of symptomatic medications to fewer than 10 days/mo when possible to avoid medication-misuse headache.

Data from references 14, 18, and 28.

FARMACI INDICATI PER PROFILASSI

| Drug | Initial Dose | Usual Range | Comments |
|--|--|--|--|
| β-Adrenergic Antagonists | | | |
| Atenolol ^a (Tenormin) | 50 mg/day | 50–200 mg/day | |
| Metoprolol ^b (Toprol, Toprol XL) | 100 mg/day in divided doses | 100–200 mg/day in divided doses | Dose short-acting four times a day and long-acting two times a day; available as extended release |
| Nadolol ^a (Corgard) | 40–80 mg/day | 80–240 mg/day | |
| Propranolol ^b (Inderal, Inderal LA) | 40 mg/day in divided doses | 40–160 mg/day in divided doses | Dose short-acting two to three times a day and long-acting one to two times a day; available as extended release |
| Timolol ^b (Blocadren) | 20 mg/day in divided doses | 20–60 mg/day in divided doses | |
| Antidepressants | | | |
| Amitriptyline ^a (Elavil) | 10 mg at bedtime | 20–50 mg at bedtime | |
| Venlafaxine ^a (Effexor, Effexor XR) | 37.5 mg/day | 75–150 mg/day | Available as extended release; increase dose after 1 week |
| Anticonvulsants | | | |
| Topiramate ^b (Topamax) | 25 mg/day | 50–200 mg/day in divided doses | As effective as amitriptyline, propranolol, or valproate; increase by 25 mg/wk |
| Valproic acid/divalproex sodium ^b (Depakene, Depakote, Depakote ER) | 250–500 mg/day in divided doses, or daily for extended release | 500–1,500 mg/day in divided doses, or daily for extended release | Monitor levels if compliance is an issue |
| Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs | | | |
| Ibuprofen ^a (Motrin) | 400–1,200 mg/day in divided doses | Same as initial dose | Use intermittently, such as for menstrual migraine prevention; daily or prolonged use may lead to medication-overuse headache and is limited by potential toxicity |
| Ketoprofen ^a (Orudis) | 150 mg/day in divided doses | Same as initial dose | |
| Naproxen sodium ^a (Aleve, Anaprox) | 550–1,100 mg/day in divided doses | Same as initial dose | |
| Serotonin Agonists (Triptans) | | | |
| Frovatriptan ^b (Frova) | 2.5 or 5 mg/day in divided doses | Same as initial dose | Taken in the perimenstrual period to prevent menstrual migraine |
| Naratriptan ^a (Amerge) | 2 mg/day in divided doses | Same as initial dose | |
| Zolmitriptan ^a (Zomig) | 5–7.5 mg/day in divided doses | Same as initial dose | |
| Miscellaneous | | | |
| Histamine ^a (Histatrol) | 1–10 ng two times per week | Same as initial dose | May cause transient itching and burning at injection site |
| Magnesium ^a | 400 mg/day | 800 mg/day in divided doses | May be more helpful in migraine with aura and menstrual migraine |
| MIG-99 ^a (feverfew) | 10–100 mg/day in divided doses | Same as initial dose | Withdrawal may be associated with increased headaches |
| Petasites ^b | 100–150 mg/day in divided doses | 150 mg/day in divided doses | Use only commercial preparations; plant is carcinogenic |
| Riboflavin ^a | 400 mg/day in divided doses | 400 mg/day in divided doses | Benefit only after 3 months |

^aLevel B—probably effective (one Class I or two Class II studies).

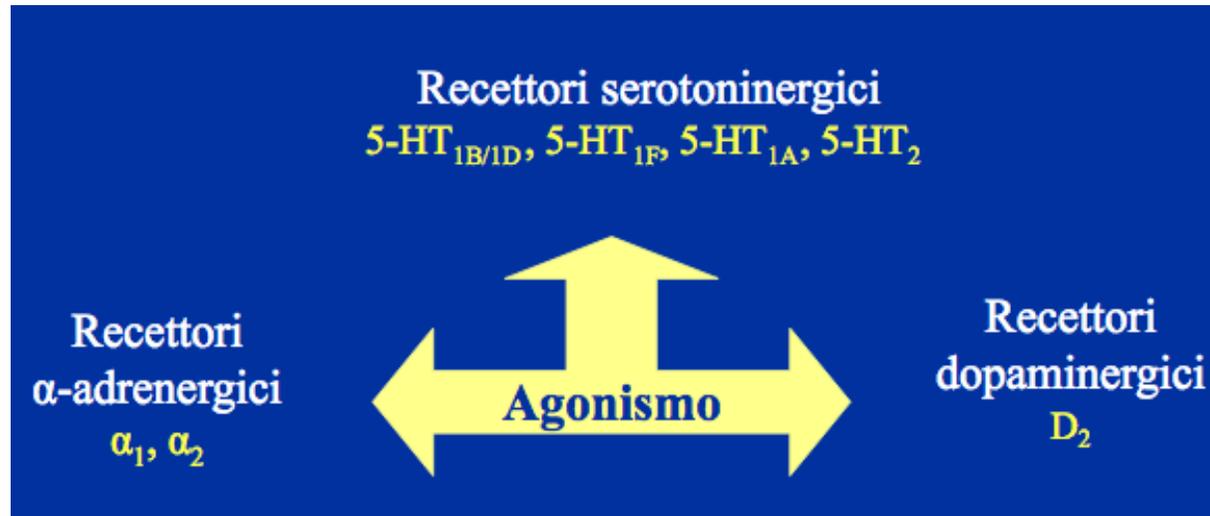
^bLevel A—established efficacy (≥ 2 Class I studies).

Per American Academy of Neurology therapeutic classification of evidence, and references 21 and 31.

Data from references 8, 21–23, and 31.

Ergotamina & derivati

- Di-idro-ergotamina: prevenzione e trattamento delle emicranie con o senza aura



Effetto antiemicranico:

**Azione Vasocostrittrice
(5HT_{1B})**

+

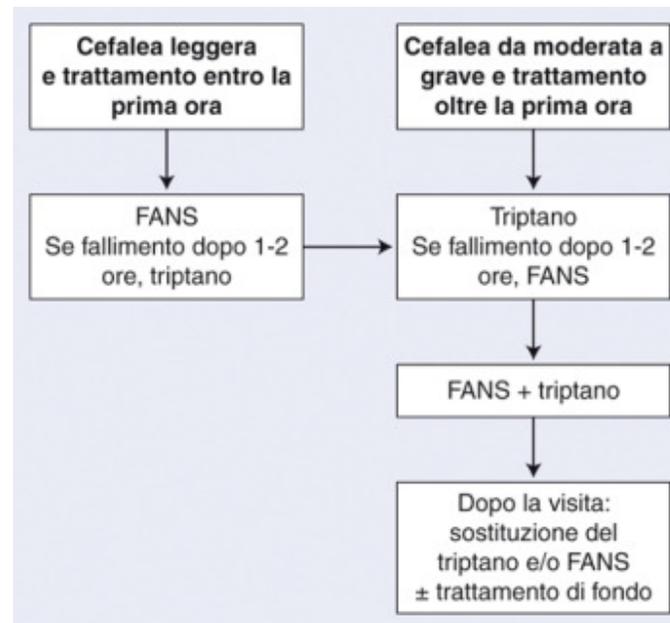
**Azione Neuronale
($5\text{HT}_{1D/F}$)**

FANS

- Inibiscono COX (sintesi Prostaglandine)
- PG: **agenti sensibilizzanti** coinvolti nella modulazione della **trasduzione** (a livello di nocicettori) e della **trasmissione** (a livello di midollo spinale e di centri sopraspinali)
- Attivazione canali Na⁺-dipendenti + inibizione della corrente voltaggio-dipendente del potassio (mancata fuoriuscita di K⁺ dalla cellula, per blocco dei canali ionici per il potassio, sfavorisce il processo di ripolarizzazione del neurone rendendolo più eccitabile)

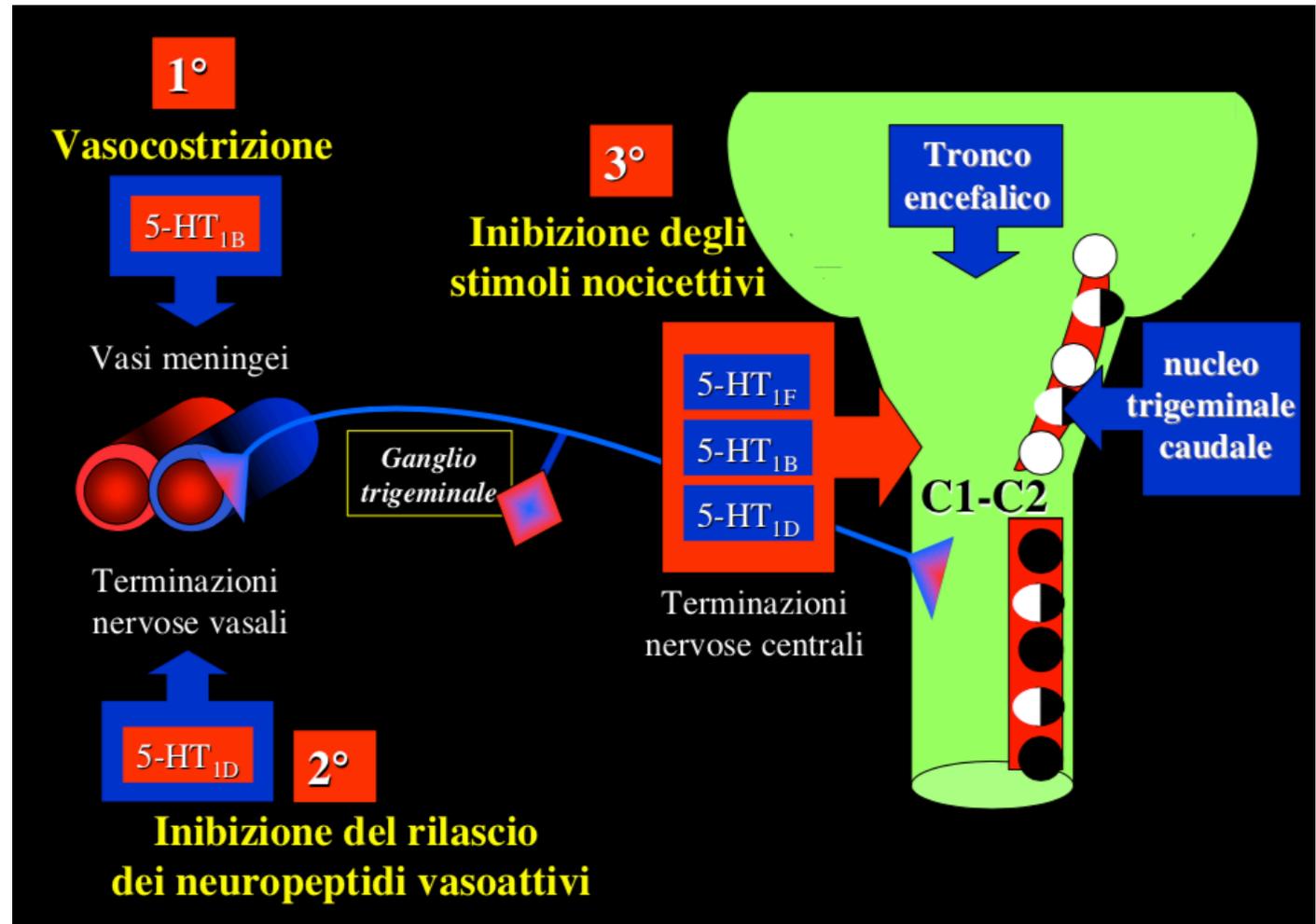
Effetto antiemicranico:

PERIFERICO (PG "vascolari") + **CENTRALE** (PG neuronali)



Triptani

- Agonisti selettivi dei recettori serotoninergici 5HT_{1B/D/F}
- Vasocostrizione (stimolazione dei recettori 5-HT_{1B} su arterie della dura madre e cerebrali).
- Inibizione rilascio del CGRP (calcitonin gene related peptide), via stimolazione dei recettori presinaptici 5-HT_{1D} localizzati sul nervo trigemino (impedendo la vasodilatazione durale).



- **Attenuazione diretta dell'eccitabilità** delle cellule del nucleo trigemino (HT_{1B/D/F}).

Triptani

| | Gruppo I | Gruppo II |
|-----------------|---|---|
| Caratteristiche | Velocità d'azione rapida Elevata potenza Elevata recidiva | Velocità d'azione + lenta Minore potenza Bassa recidiva |
| Triptani | Sumatriptan Zolmitriptan Rizatriptan Almotriptan Eletriptan | Naratriptan* Frovatriptan |

- Non tutti i pazienti rispondono al trattamento (Pain free a 2 ore: 30-40%)
- ~30% dei responders presentano recidive della cefalea nelle 24 ore

INIBITORI del CGRP

CGRP può essere antagonizzato, agendo sul peptide stesso oppure sul recettore, **utilizzando piccole molecole antagoniste o anticorpi monoclonali.**

"-gepants"
bloccano
attività del recettore



Olcegepant
Telcagepant
MK-3207
BI44370
BMS-927711
Ubrogепant
Atogepant

Anticorpi monoclonali anti

- CGRP

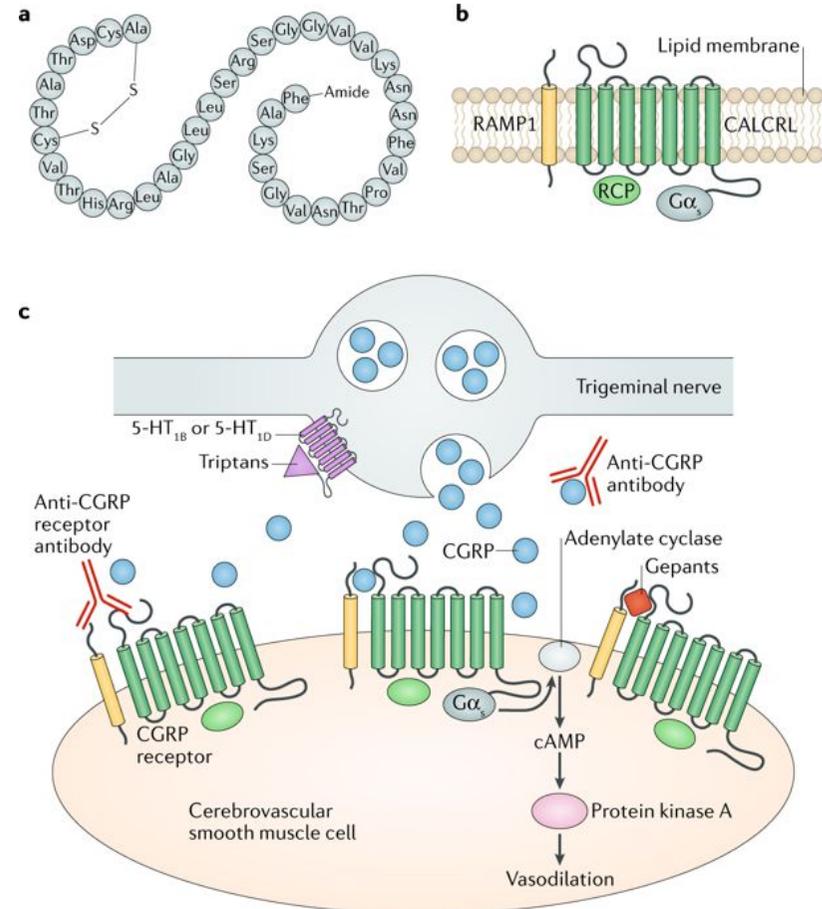


Eptinezumab (Alder
Biopharmaceuticals)
Fremanezumab (Teva)
Galcanezumab (Eli Lilly)

- recettore CGRP



Erenumab (Amgen)



Erenumab: somministrato sottocute una volta ogni quattro settimane mediante autoiniettore

Maggiore aderenza al trattamento rispetto ai farmaci orali da assumere più volte al giorno.

efficacia di erenumab compare entro una o due settimane

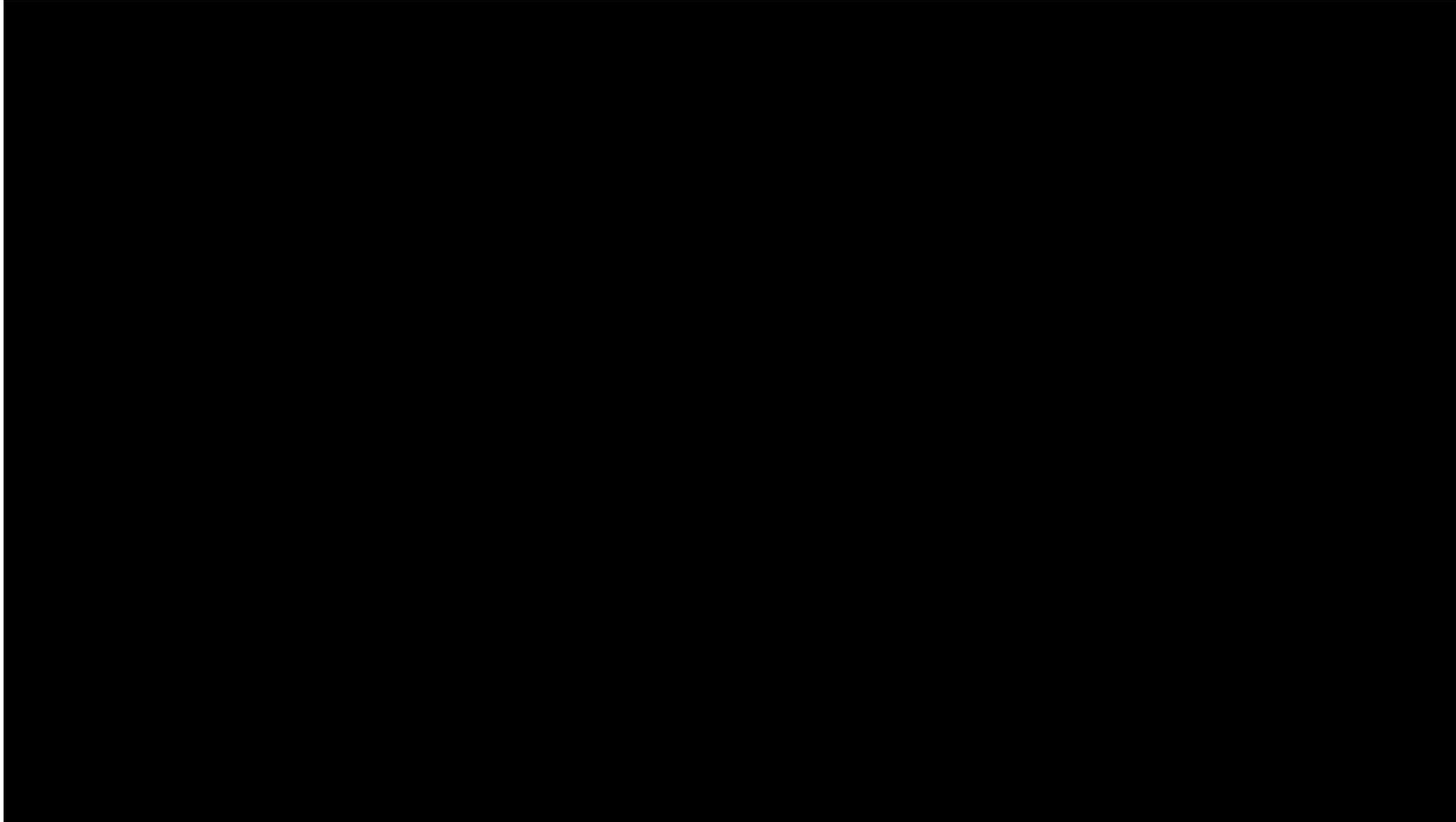
Erenumab agisce esclusivamente a livello periferico (a livello del ganglio di Gasser del nervo trigemino)

====>>>

per prevenire l'emicrania non è necessario varcare la barriera ematoencefalica.

Cosa sono e come agiscono i nuovi farmaci anti emicrania, gli anti CGRP

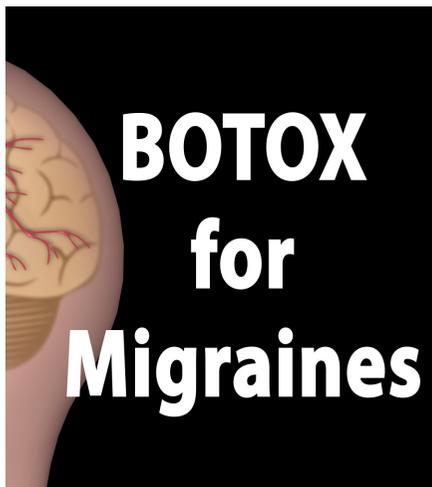
<https://youtu.be/23PGOIC7LsA>



EMICRANIA

<https://youtu.be/t3x1bf38UVA>





OnabotulinumtoxinA (Botox)
 approvato nel 2010 per il trattamento di cefalee croniche:
 - Attacchi di emicrania ripetuti
 - Cefalee (emicrania + tensiva) >15gg/mese (8 emicrania)

Iniezioni ogni 12gg

Miglioramenti dopo 2/3 settimane dal primo trattamento

Recommended injection sites for chronic migraine:

A. Corrugator: 5 U each side
 B. Procerus: 5 U (one site)
 C. Frontalis: 10 U each side
 D. Temporalis: 20 U each side
 E. Occipitalis: 15 U each side
 F. Cervical paraspinal: 10 U each side
 G. Trapezius: 15 U each side

Table 1: BOTOX Dosing by Muscle for Chronic Migraine

| Head/Neck Area | Recommended Dose (Number of Sites ^a) |
|---|--|
| Frontalis ^b | 20 Units divided in 4 sites |
| Corrugator ^b | 10 Units divided in 2 sites |
| Procerus | 5 Units in 1 site |
| Occipitalis ^b | 30 Units divided in 6 sites |
| Temporalis ^b | 40 Units divided in 8 sites |
| Trapezius ^b | 30 Units divided in 6 sites |
| Cervical Paraspinal Muscle Group ^b | 20 Units divided in 4 sites |
| Total Dose: | 155 Units divided in 31 sites |

^a Each IM injection site = 0.1 mL = 5 Units BOTOX

^b Dose distributed bilaterally

E... il caffè?

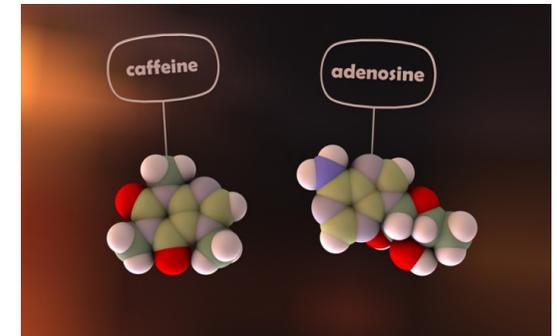
- **La caffeina può essere utile in monoterapia in pazienti con cefalea primaria**
- **soprattutto come adiuvante in combinazioni fisse con farmaci analgesici per il trattamento acuto dell'emicrania e della cefalea muscolo-tensiva.**
- **ruolo come adiuvante**
- **A basse dosi (≤ 10 mg kg⁻¹), ha azione inibitoria sugli effetti antinocicettivi di paracetamolo, amitriptilina, carbamazepina e oxcarbazepina.**
- **A dosi più elevate (10-35 mg kg⁻¹) => aumenta effetto analgesico da paracetamolo (APAP) e diversi FANS.**
- **Promuove l'assorbimento di analgesici, tra cui paracetamolo, ASA, e ibuprofene (IBU).**
- **La caffeina ha una vasta gamma di effetti fisiologici che non sono correlati al trattamento diretto del dolore da mal di testa ma possono influenzare il miglioramento dei sintomi della cefalea.**

ADENOSINA

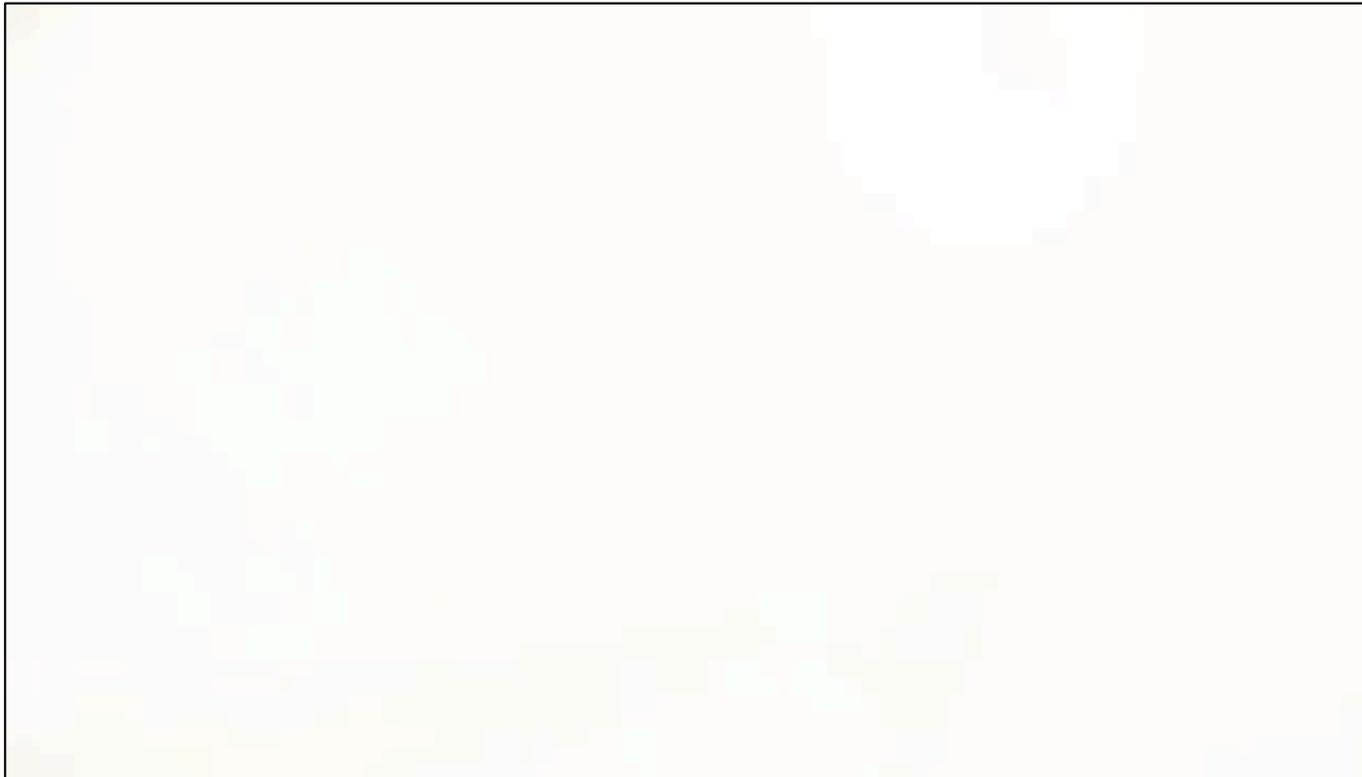
- **Nucleoside purinico composto da una molecola di adenina + un ribosio.**
- **Adenosina svolge numerose attività biologiche nell'organismo umano.**
 - ✓ **Sistema cardiovascolare:** vasodilata le coronarie e diminuisce la frequenza cardiaca.
 - ✓ **Stomaco:** stimola la secrezione acida a livello gastrico per azione sui recettori H2.
 - ✓ **Capelli:** stimola l'allungamento dei capelli e dei peli e prolunga la durata della fase di crescita pilifera;
 - ✓ **Fegato:** impedisce la lipolisi, migliora l'assorbimento degli zuccheri e determina la riduzione dei vasi sanguigni;
 - ✓ **Sistema immunitario:** sopprime in parte le funzioni immunitarie;
 - ✓ **Polmoni:** rilassa la muscolatura liscia nei bronchi (è usata in dosi molto più massicce nel trattamento dell'asma)
 - ✓ **Pelle:** aumenta la proliferazione dei fibroblasti, svolgendo un efficace effetto anti-age;
 - ✓ **Renii:** stimola la diuresi (vasodilatazione nelle arteriole renali).
 - ✓ **Sistema nervoso centrale:**
 - Attività dell'adenosina strettamente connessa a quella del suo derivato fosforilato, ATP. Questo è un altro nucleoside che si trova in ogni parte del neurone ed è incluso insieme ai trasmettitori peptidici e amminici nelle vescicole sinaptiche delle terminazioni nervose.
 - Impulso nervoso => ATP viene defosforilato da parte di alcuni enzimi => trasformato in Adenosina.
 - Questa molecola a sua volta è subito riassorbita a livello delle terminazioni nervose, rifosforilata in ATP e conservata per il ciclo successivo.
 - Il cervello durante lo stato di vigilanza consuma e richiede moltissima energia.
 - Le attività cerebrali producono dei prodotti di scarto: uno di questi è l'adenosina. **Più il cervello è impegnato, maggiore è la quantità di adenosina prodotta.**
 - Adenosina si lega ai recettori A1, responsabili dell'attivazione del sonno.
 - Quindi, col passare delle ore iniziano a comparire i primi sintomi di stanchezza.
 - Tale meccanismo s'innescava per proteggere tutto il nostro organismo da un affaticamento eccessivo. Il risultato di questo processo è un avviso che viene originato dal cervello: E' giunta l'ora di fermarci e riposarci!

Adenosina: effetti della caffeina

- Caffè, Tè o cacao contengono xantine, alcaloidi =>> antagonisti dell'adenosina
- Adenosina e caffeina = ANTAGONISTI : la caffeina “blocca” l'azione dell'adenosina (competizione per legame al recettore A1).
- Nel SNC Adenosina + A1 => diminuzione attività: in sede presinaptica, riduce il rilascio di vescicole sinaptiche.
- Caffeina impedisce all'adenosina di trasmettere al cervello che i livelli di stanchezza e di stress sono eccessivamente elevati.
- Con i recettori A1 bloccati, gli stimolanti del cervello, la dopamina e il glutammato, possono svolgere il loro lavoro meglio.
- Periodo necessario affinché la caffeina faccia effetto: ~20 minuti (tempo necessario per entrare in circolo e raggiungere il SNC).



<https://youtu.be/KSdB8POxmlU>





Caffeina ↔ Eemicrania



- Stimolante del SNC e viene usata per il suo effetto vasocostrittore.
- **Dosi <500 mg** => aumento dello stato di sveglia, della capacità di concentrazione e miglioramento generico dell'efficienza fisica e mentale.
- **Dosi >500mg** => agitazione, tremori, nausea, irrequietezza, performance discontinua e diuresi
- A dosaggi superiori a 200 mg, la caffeina ha blando effetto analgesico (cefalee di tipo tensivo).
- **Effetto antidolorifico è ulteriore conseguenza del blocco delle azioni della adenosina.**
- **↓ rilascio di mediatori dolorifici indotto dall'adenosina** a livello delle terminazioni nervose.
- **Stimola rilascio delle catecolamine (adrenalina, con azione soppressiva sul dolore).**

| Caffeina negli Alimenti | |
|-------------------------|---|
| Bevande | Contenuto in caffeina |
| CAFFE' | 50 – 80 mg (una tazzina) |
| COCA-COLA | 35-40 mg (una lattina) |
| THE | 28 mg/150 ml (tanto maggiore quanto più lungo è l'infuso) |
| CACAO | 100 mg/100 g |
| RED BULL | 30 mg/100 ml |

- **TEMPO DI ASSORBIMENTO INTESTINALE:** c.a. 45 minuti.
- **EMIVITA:** 2.5- 4.5 ore.
- Nelle donne l'utilizzo di alcuni contraccettivi prolunga l'azione della caffeina di ~ 50%.
- Il fumo (accelera il metabolismo epatico) riduce effetti caffeina