



CEFALEE

Maurizio Romano, PhD

**Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R**

<http://tinyurl.com/edificior>

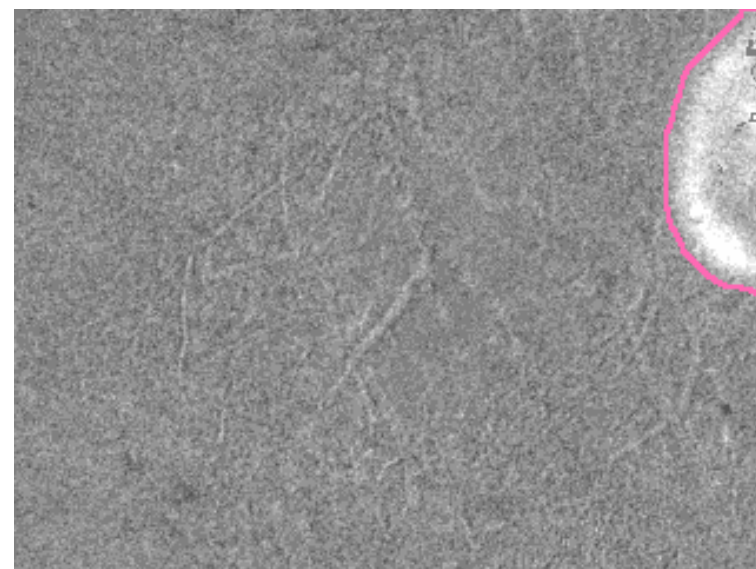
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

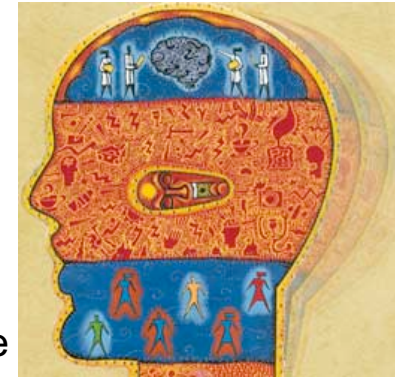
e-mail: mromano@units.it





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

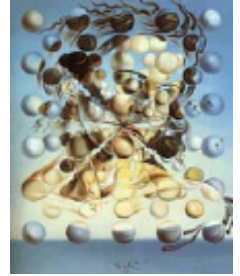
- ✓ **Patologia cefalalgica comprende molte forme, diverse tra loro per: origine, presentazione clinica, prognosi e storia naturale.**
- ✓ **Può rappresentare un sintomo o può essa stessa essere una patologia autonoma**

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



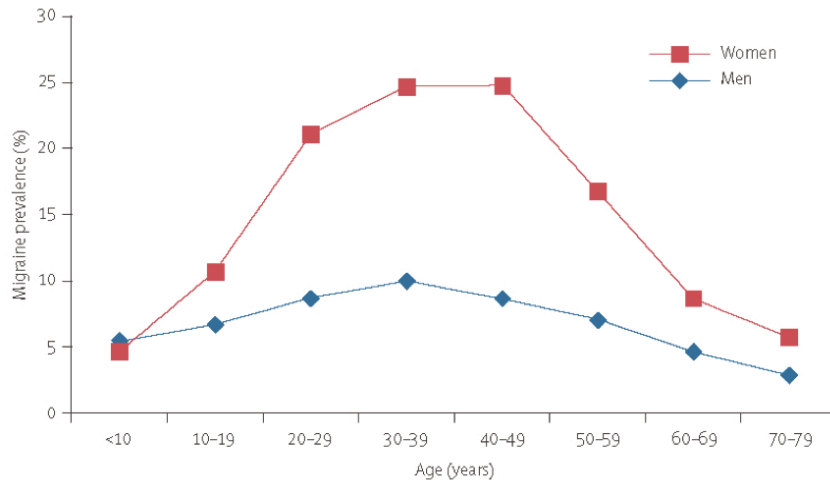
WHO - GLOBAL BURDEN OF DISEASE (Report 2001):
Cause di disabilità nel mondo (calcolata come anni vissuti con disabilità)

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: 53% della popolazione soffre di cefalee; 15% emicrania
14,7% emicrania (8% uomini, 17% donne)
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%

Eziologia

- **Fattori predisponenti:** sesso femminile, familiarità, ipersensibilità al dolore.
- **Fattori scatenanti:** stress, ansia, depressione, affaticamento, postura scorretta, bruxismo, disturbi del sonno, digiuno, abuso di caffeina o alcol.

Clinica

- **Dolore bilaterale:** sensazione di pressione o tensione su entrambi i lati della testa.
- **Intensità:** Lieve o moderata.
- **Durata:** Può durare da 30 minuti a diversi giorni.
- **Localizzazione:** Zona frontale, temporale o occipitale.
- **Sintomi associati:** Raramente nausea, vomito, o sensibilità alla luce (fotofobia) e al suono (fonofobia).

Patogenesi

- **Iperattività muscolare:** Contrazione cronica dei muscoli cranio-cervicali.
- **Alterazioni neurologiche:** Disfunzione dei circuiti cerebrali coinvolti nel controllo del dolore.
- **Sensibilizzazione centrale:** Incremento della sensibilità del sistema nervoso centrale al dolore.
- **Fattori psicosociali:** Ansia, depressione e altri disturbi emotivi che amplificano la percezione del dolore.

Cefalea di tipo Muscolo-Tensivo



TENSION HEADACHE VS. MIGRAINE HEADACHES

SIMILARITIES

- Often have similar, overlapping causes
- Distracting & debilitating

DIFFERENCES

Migraines	Tension Headaches
<ul style="list-style-type: none">• 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	<ul style="list-style-type: none">• 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 + MEDICINE

Cefalea di tipo Muscolo-Tensivo: Terapie

Trattamento sintomatico

- **Analgesici semplici (paracetamolo, ibuprofene):** efficaci nella maggior parte dei casi.
 - Inibiscono la cicloossigenasi (COX), riducendo la produzione di prostaglandine, che sensibilizzano i nocicettori.
- **Miorilassanti (ciclobenzaprina, tizanidina):** in caso di significativa contrattura muscolare.
 - Riducono la contrattura muscolare attraverso diversi meccanismi d'azione (interazione con i canali del calcio, inibizione del rilascio di acetilcolina).

Trattamento profilattico

- **Antidepressivi triciclici (amitriptilina):** in caso di cefalea cronica e coesistente depressione.
 - Inibiscono la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, modulando la discesa del dolore a livello centrale.
- **Tossina botulinica:** in casi refrattari a terapia farmacologica standard.
 - Blocca il rilascio di acetilcolina alle giunzioni neuromuscolari, inducendo una paralisi temporanea dei muscoli trattati.

Cefalea Muscolo Tensiva

<https://youtu.be/CfEr9Z1ixYQ>



Cefalea a grappolo

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



Eziologia

- **Fattori genetici:** Familiarità può aumentare il rischio.
- **Alterazioni Ipotalamo:** Implicato nei ritmi circadiani, può influenzare l'insorgenza delle cefalee.
- **Fattori ambientali e comportamentali:** Uso di alcol e tabacco può scatenare gli attacchi.
- **Stagionalità:** Attacchi più frequenti in certe stagioni, suggerendo un legame con i cambiamenti di luce e temperatura.
- **Variazioni ormonali:** Alcuni ormoni, come la melatonina e il cortisolo, possono essere coinvolti.

Clinica

- **Dolore unilaterale:** Estremamente intenso, spesso descritto come "bruciante" o "penetrante", localizzato intorno all'occhio, tempia o fronte.
- **Durata:** Singoli attacchi durano tra 15 minuti e 3 ore.
- **Frequenza:** Possono verificarsi da una volta ogni due giorni fino a otto volte al giorno.

Sintomi associati

Lacrime eccessive. Congestione nasale. Rinorrea (naso che cola). Ptosi (abbassamento della palpebra). Miosi (contrazione della pupilla). Iperemia congiuntivale (occhi rossi).

Ciclicità

Periodi di attacchi intensi seguiti da periodi di remissione senza sintomi.

Cefalea a grappolo



Patogenesi

- **Attivazione dell'Ipotalamo:** Coinvolto nella regolazione dei ritmi circadiani e risposta al dolore.
- **Disfunzione del Sistema Trigemino-Autonómico:** Porta a dolore e sintomi autonomici (lacrimazione, congestione nasale).
- **Vasodilatazione Intracranica:** Dilatazione dei vasi sanguigni cerebrali può contribuire al dolore.
- **Infiammazione Neurogenica:** Rilascio di sostanze infiammatorie nei nervi cranici.

<https://youtu.be/e9cYKEf08tM>



Cefalea a grappolo: Terapie

Trattamento sintomatico



- **Ossigenoterapia:** 100% di ossigeno ad alto flusso (7-8 litri/minuto) per 15-20 minuti. Efficace nella maggior parte dei casi, entro 10 minuti.
- **Triptani (sumatriptan, zolmitriptan):** Assunti per via orale o nasale. Efficaci in circa il 70% dei casi. Legano i recettori 5-HT_{1B} sui vasi sanguigni cerebrali, causando la vasocostrizione e riducendo il flusso sanguigno cerebrale.

Trattamento Profilattico

- **Verapamil (calcio-antagonista):** il più efficace. Bloccante dei canali del calcio, riduce la frequenza degli attacchi prevenendo la vasodilatazione.
- **Litio:** Utilizzato in alcuni casi, meccanismo non completamente chiaro, ma può stabilizzare le membrane neuronali. Modula l'attività di serotonina e dopamina.
- **Corticosteroidi (Prednisone):** usati a breve termine per interrompere un ciclo di cefalee, riduce l'infiammazione.
- **Tossina Botulinica:** Blocco della liberazione di acetilcolina nelle terminazioni nervose, riducendo la contrazione muscolare e il dolore.



Emicrania

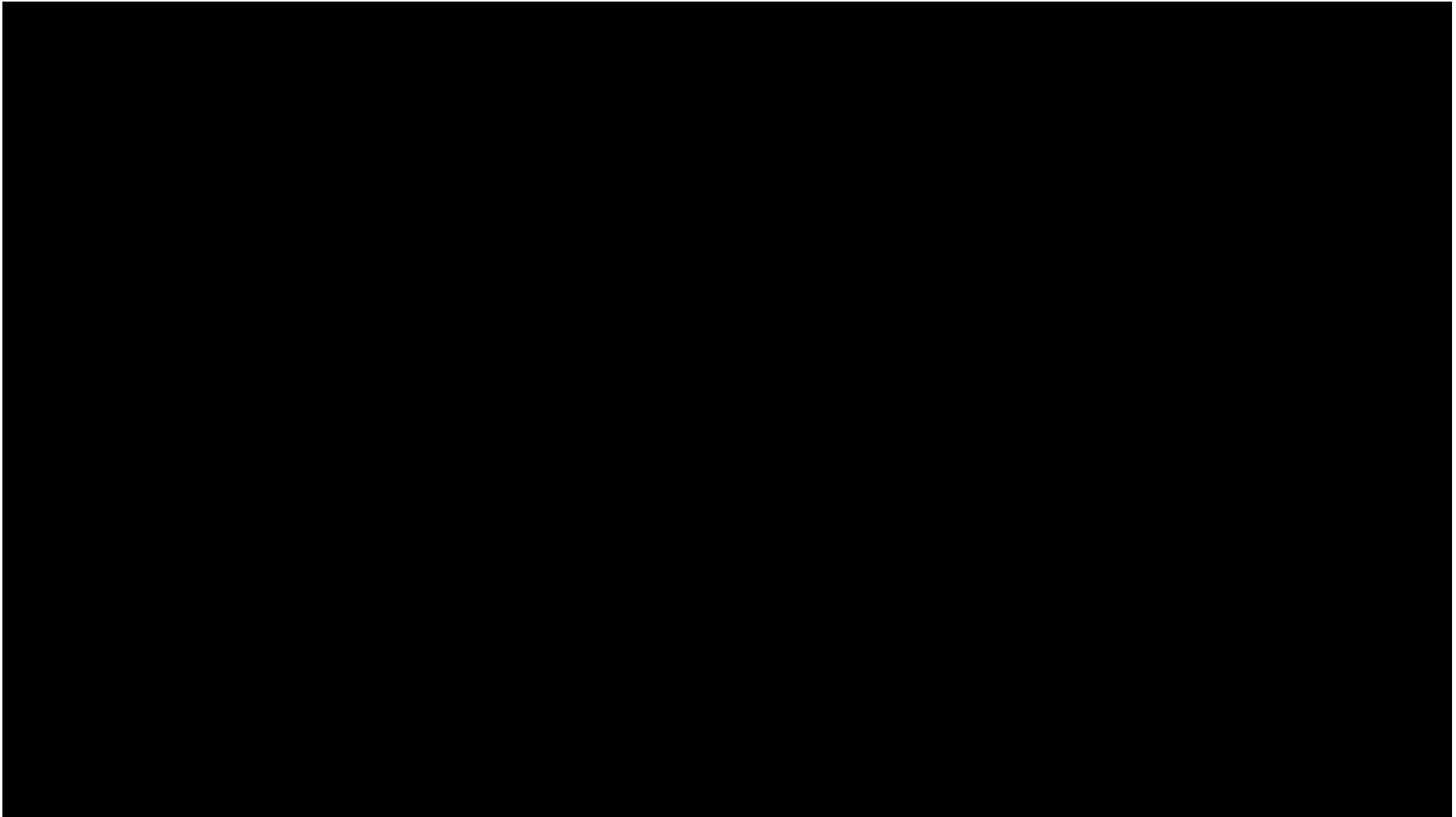
Senza aura ~85%
Con aura ~15%



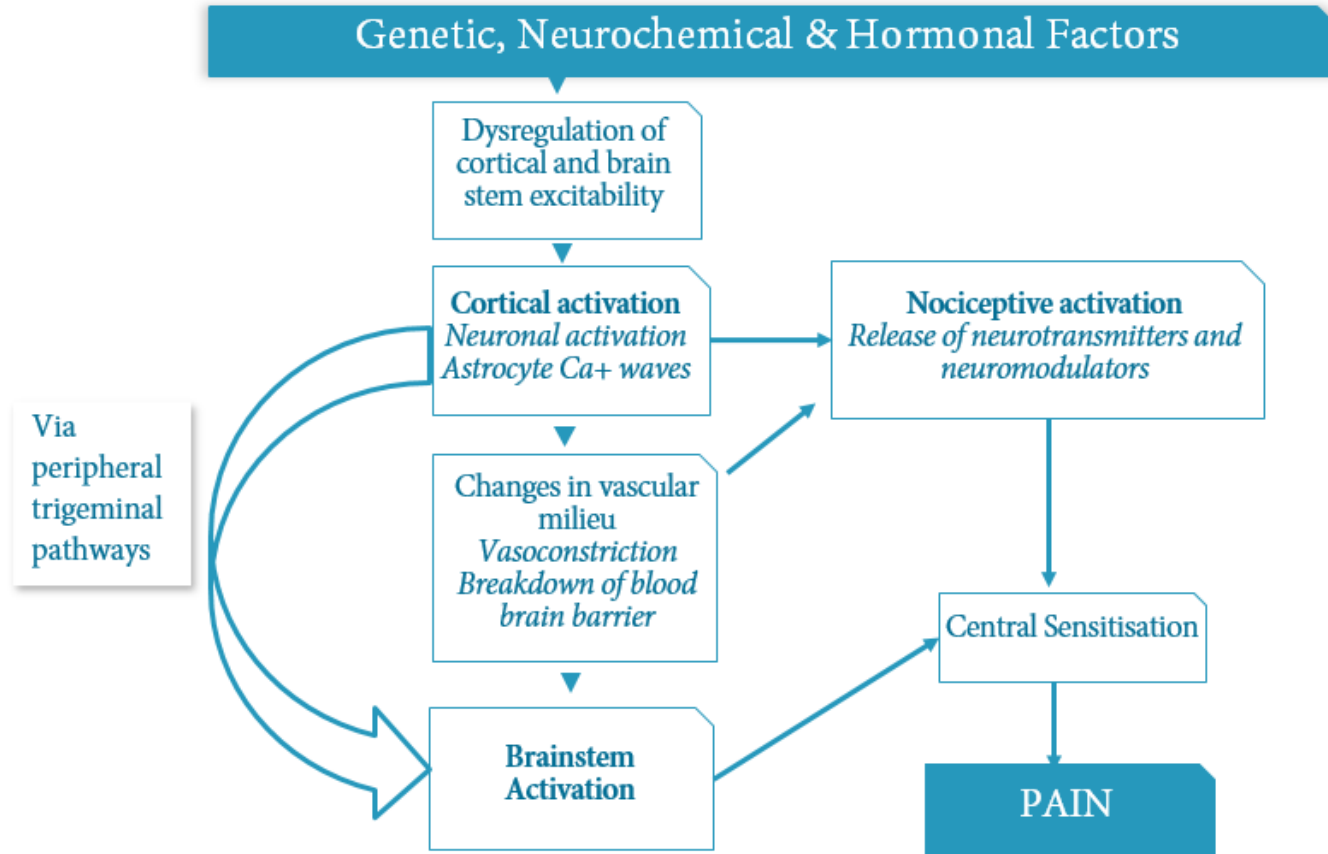
Caratteristica	Emicrania senza aura	Emicrania con aura
Dolore	Unilaterale, pulsante, di intensità moderata o severa	Unilaterale, pulsante, di intensità moderata o severa
Localizzazione	Fronto-temporale, può estendersi a tutta la testa	Fronto-temporale, può estendersi a tutta la testa
Durata	4-72 ore	4-72 ore
Frequenza	1-15 attacchi al mese	1-15 attacchi al mese
Sintomi associati	Nausea, vomito, fotofobia, fonofobia	Aura: disturbi visivi (lampi di luce, scotomi scintillanti), formicolii al viso o al braccio, disturbi della parola, difficoltà di linguaggio
Fase premonitrice	Assente	Presente: aura (disturbi visivi, formicolii, etc.)

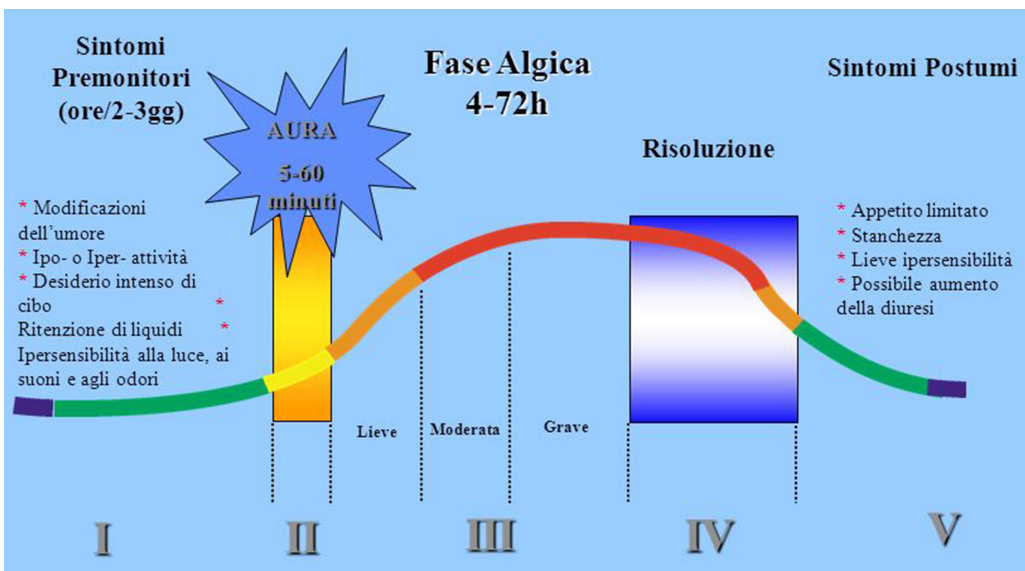
Mal di testa: perché scoppia e come trovare sollievo

<https://youtu.be/Y7CrFPzHGqA>



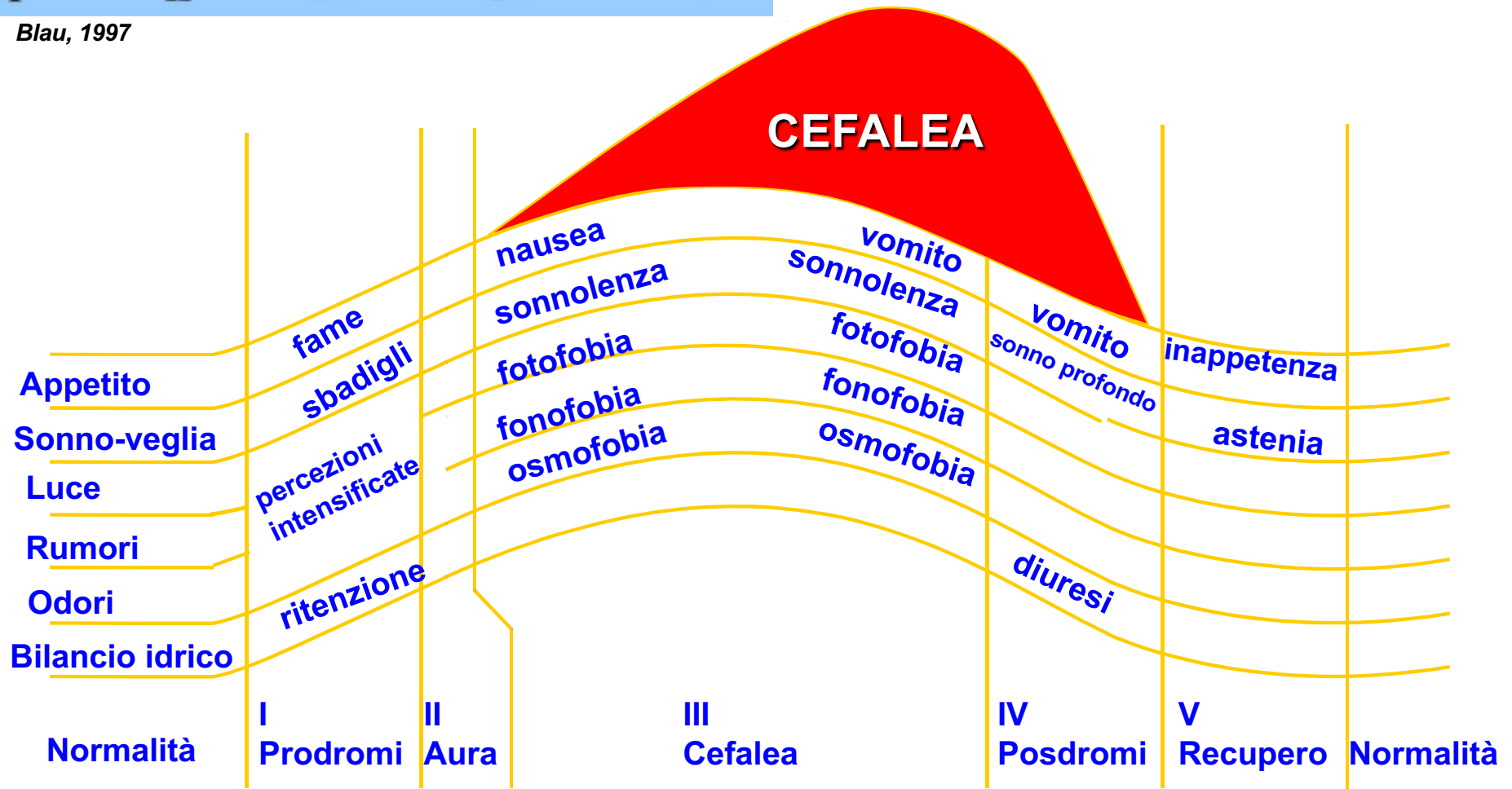
PATHOPHYSIOLOGY OF MIGRAINE





Blau, 1997

FASI EMICRANIA



Teoria Periferica o Vascolare

Pro

- **Sintomi:** Spiega la relazione tra vasocostrizione e vasodilatazione cerebrale e il dolore pulsante caratteristico dell'emicrania.
- **Supporto Empirico:** Alcuni trattamenti che influenzano i vasi sanguigni, come i triptani, forniscono sollievo dall'emicrania.

Contro

- **Causa o Conseguenza?:** Non chiarisce se le alterazioni vascolari sono la causa primaria o una conseguenza dell'emicrania.
- **Manca di Specificità:** Non spiega completamente gli aspetti neurologici e infiammatori dell'emicrania.

Teoria Trigemino-Vascolare

Pro

- **Sistema Trigeminale:** spiega come la stimolazione delle fibre trigeminali possa portare al rilascio di neuropeptidi che causano infiammazione neurogena e dolore.
- **Supporto Farmacologico:** alcuni farmaci, come gli antagonisti del CGRP, si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell'emicrania, supportando l'ipotesi di un ruolo del CGRP nella patogenesi.

Contro

- **Limitata:** non spiega completamente tutti gli aspetti dell'emicrania, come ad esempio la componente genetica e le possibili cause centrali.
- **Complessità:** La teoria non affronta appieno la complessità dei meccanismi infiammatori e neurogeni coinvolti nell'emicrania.

Teoria Centrale

Pro

- **Focus sulle alterazioni neuronali:** si concentra sulle disfunzioni a livello neuronale, come la disfunzione dei canali del calcio o i difetti mitocondriali, che possono essere correlati all'emicrania.
- **Genetica:** alcune forme rare di emicrania sono associate a mutazioni genetiche che coinvolgono canali ionici e altre proteine neuronali.

Contro

- **Limitato coinvolgimento di altri sistemi:** non spiega completamente il coinvolgimento dei vasi sanguigni e del sistema trigeminovascolare nell'emicrania.
- **Complessità:** disfunzioni neuronali possono rappresentare solo una parte della complessa patogenesi dell'emicrania, che coinvolge anche aspetti vascolari, infiammatori e genetici.

Teoria Unificante

Pro

- **Olistica:** considera l'emicrania come una condizione poligenica e multifattoriale, che coinvolge una vasta gamma di meccanismi patogenetici.
- **Integrazione:** incorpora elementi delle teorie vascolari, trigemino-vascolari, centrali e genetiche, fornendo un quadro più completo della patogenesi dell'emicrania.

Contro

- **Complessità interpretativa:** difficile integrare e armonizzare le diverse prospettive e meccanismi patogenetici. Complessa da comprendere e applicare nella pratica clinica.

Fisiopatologia dell'Eemicrania

Eemicrania

Sindrome dolorosa neurovascolare con **alterata elaborazione neuronale centrale** (**attivazione di nuclei del tronco encefalico, ipereccitabilità corticale e "cortical spreading depression"**) e **coinvolgimento del sistema trigemino-vascolare** (innesco del rilascio di neuropeptidi che provoca un'inflammatione dolorosa dei vasi cranici e della dura madre).

Fattori ed elementi implicati nell'eziopatogenesi dell'emicrania

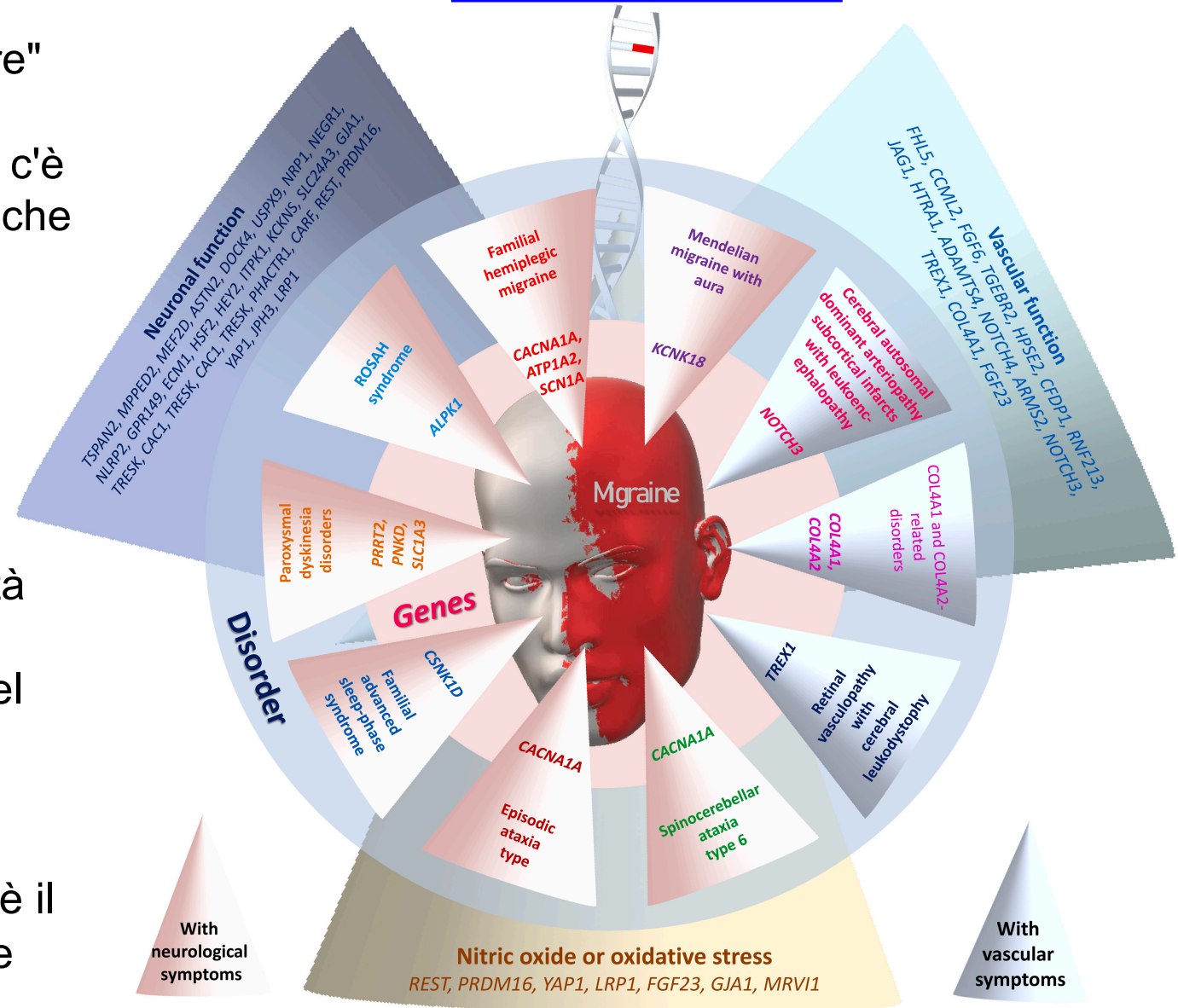
- **Fattori genetici e ormonali:** le varianti genetiche predisposte all'emicrania possono influenzare la sensibilità agli ormoni, in particolare agli estrogeni. Questo può spiegare perché le donne hanno una maggiore prevalenza di emicrania e perché gli attacchi possono essere associati ai cambiamenti ormonali del ciclo mestruale o della menopausa.
- **Fattori ambientali e sistema trigeminale:** gli stimoli ambientali, come lo stress, i cambiamenti del sonno o alcuni cibi, possono attivare il sistema trigeminale in individui predisposti, portando all'iperattività di questo nervo e ai sintomi dell'emicrania.
- **Serotonina e sistema trigeminale:** la serotonina aiuta a modulare l'attività del sistema trigeminale. Bassi livelli di serotonina possono aumentare la sensibilità di questo sistema agli stimoli scatenanti, contribuendo agli attacchi di emicrania.

Genetica

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557>

❖ Eemicrania è comunemente "familiare" (se uno o entrambi i genitori ne sono affetti, c'è il 50-75% di possibilità che il figlio ne sia affetto).

❖ Gran numero e diversità funzionale dei geni =>>>> complessità del contributo genetico all'emigrania =>>> probabilità che nella maggior parte dei casi è il risultato dell'interazione tra **più geni e fattori epigenetici**



I quattro principali geni implicati nell'emicrania emiplegica familiare

FHM1

Mutazioni puntiformi nel gene **CACNA1A** (cr. 19p13.1) che codifica per subunità α_4 del canale voltaggio dipendente del Ca^{2+} (50% dei casi FHM).

FHM2

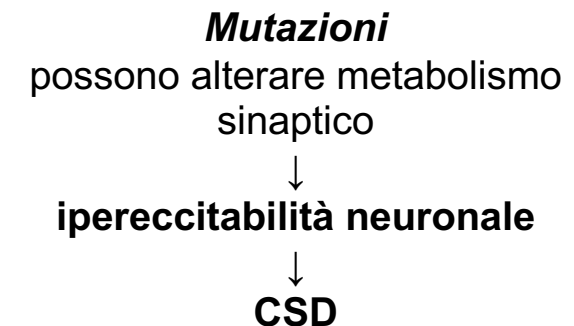
Mutazioni del gene **ATP1A2** (cr. 1q21-23) che codifica per la subunità α_2 della $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasi.

FHM3

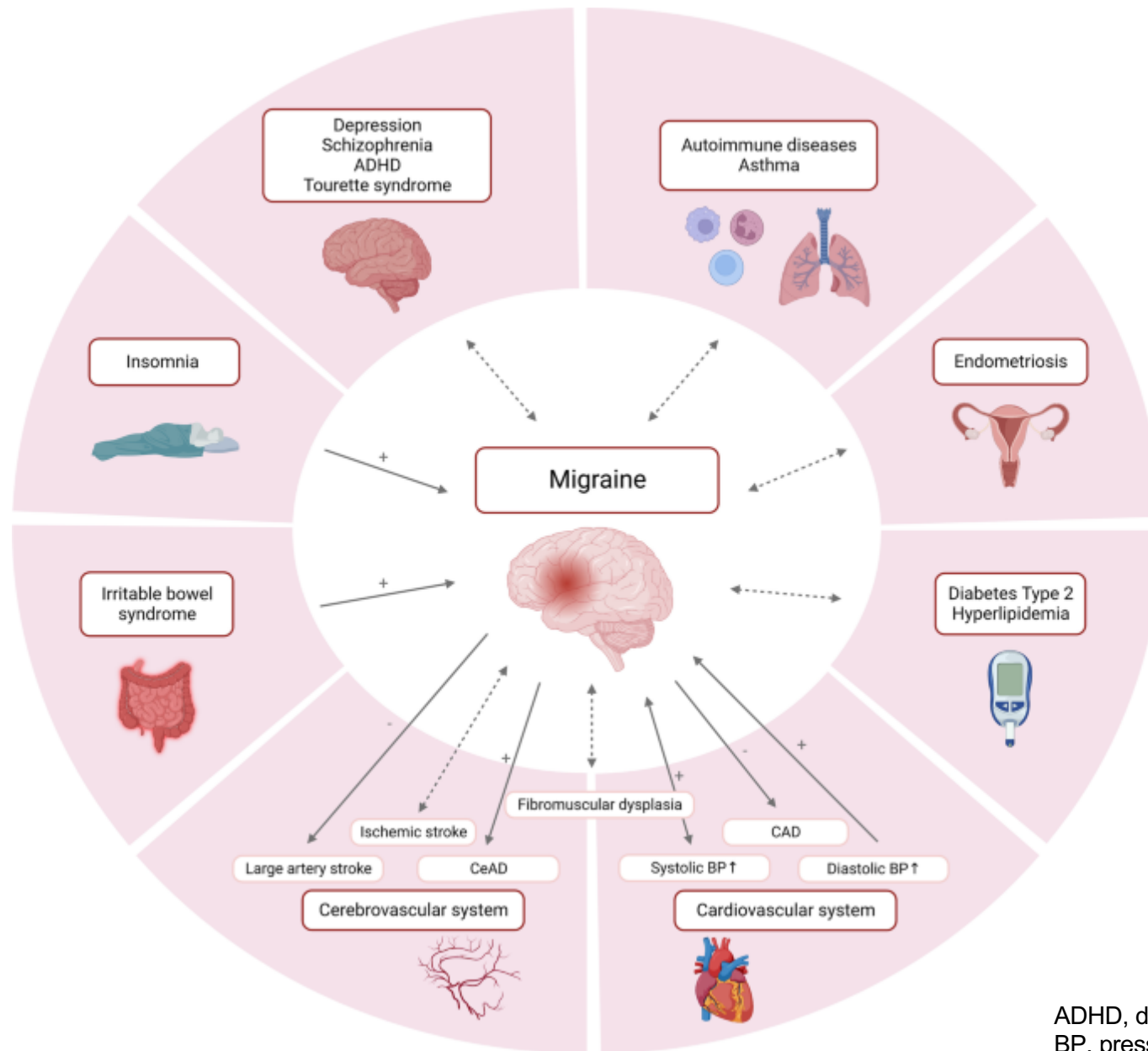
Mutazioni gene **SCN1A** (cr. 2q24) che codifica per la subunità α_1 del canale voltaggio dipendente del Na^+ espresso nei neuroni corticali

FHM4

Mutazioni gene **PRRT2** (cr. 16p11.2) che codifica per la proteina espressa nei terminali presinaptici ed interagisce con le proteine del complesso esocitosico: svolge un ruolo importante nello sviluppo del cervello, nella formazione delle sinapsi e nel rilascio di neurotrasmettitori.



Background genetico condiviso tra emicrania e malattie concomitanti



Relazione genetica tra l'emicrania e alcune delle sue comorbidità clinicamente più rilevanti.

Linea tratteggiata:

Associazione o correlazione genetica dimostrata da studi GWAS o di correlazione genetica.

Linea continua: Associazione causale di varianti genetiche come dimostrato da studi di randomizzazione mendeliana.

+: la responsabilità verso una malattia aumenta il rischio per la comorbidità;

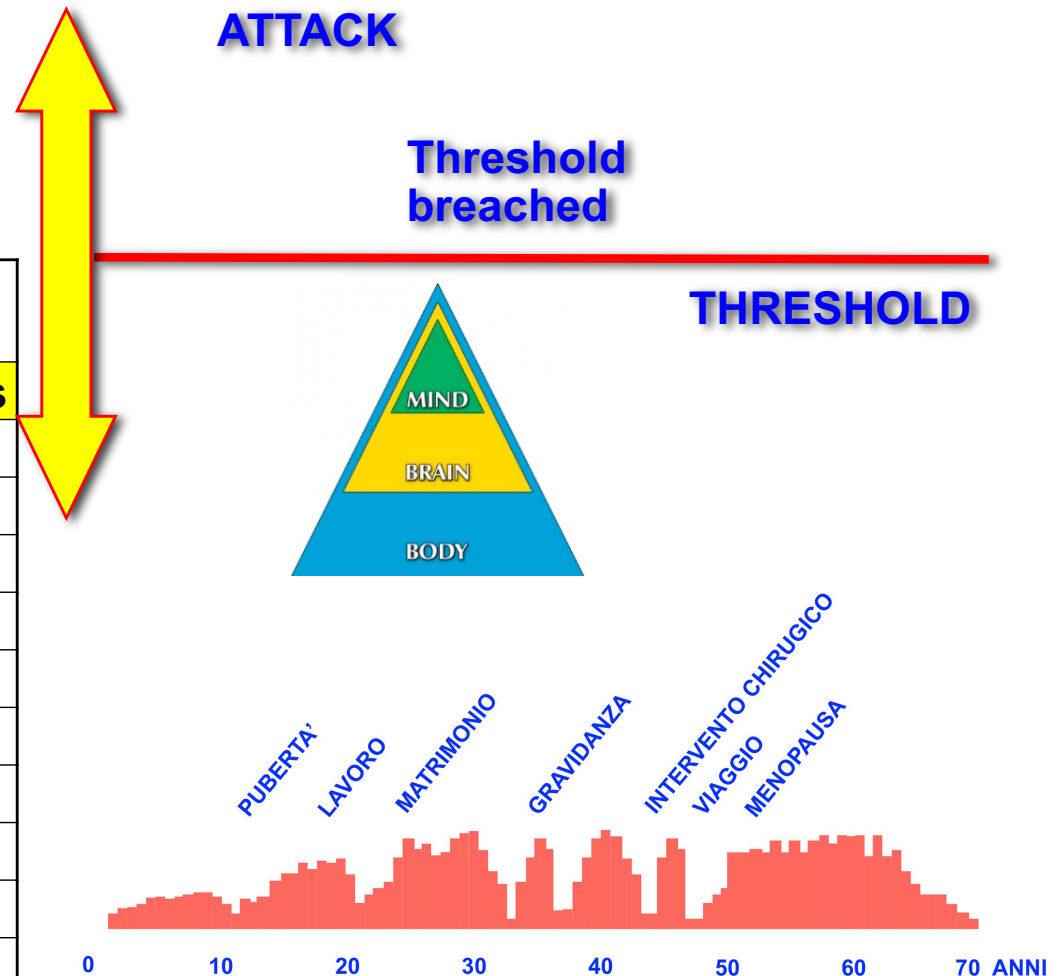
-: la responsabilità verso una malattia diminuisce il rischio per la comorbidità

ADHD, disturbo da deficit di attenzione e iperattività;
BP, pressione sanguigna;
CAD, malattia coronarica;
CeAD, dissezione dell'arteria cervicale.

Fattori ambientali e contestuali

- ❖ I pazienti spesso descrivono come fattori “scatenanti” eventi o fenomeni che loro percepiscono come tali.
- ❖ Potenziali fattori scatenanti dell'emicrania:

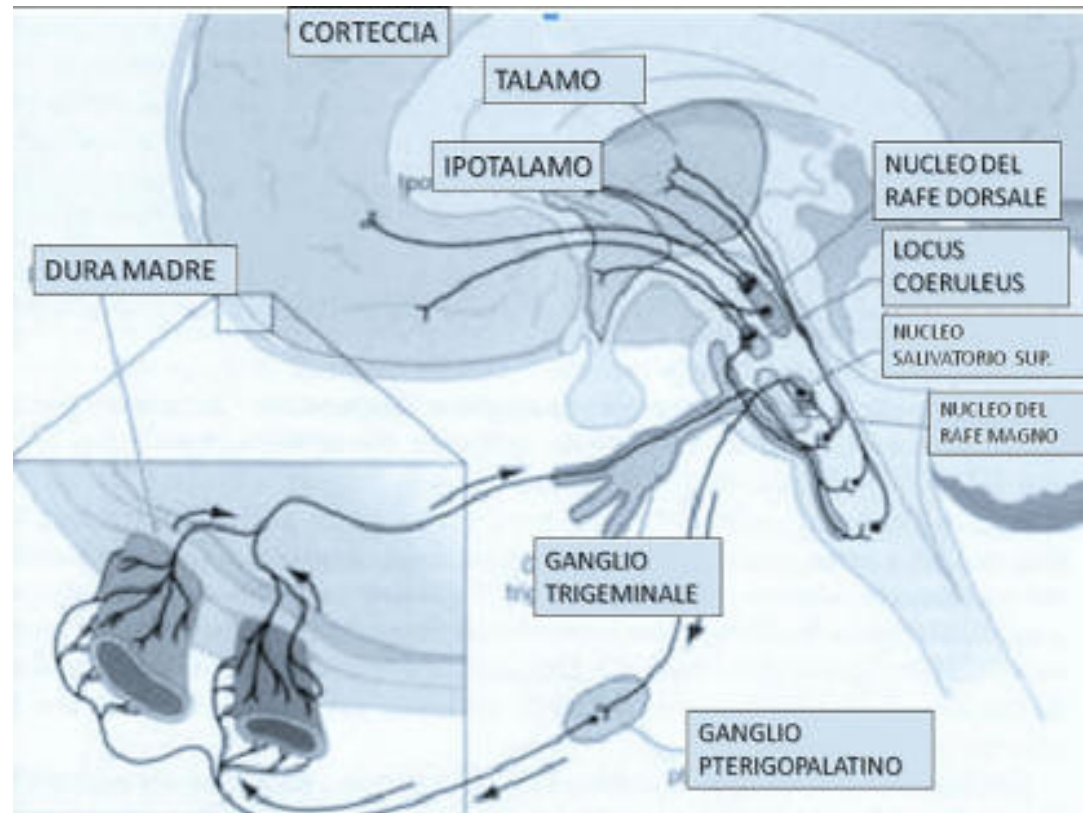
MIGRAINE TRIGGERS	
Trigger	% Patients
Emotional stress	80
Menstrual cycle in women ^o	65
Not eating	57
Weather	53
Sleep disturbances	50
Odors	44
Neck pain	38
Lights	38
Alcohol	38
Smoke	6
Sleeping late	32
Heat	30
Food	27
Exercise	22
Sexual activity	5



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.

Sistema Trigeminale

- ❖ **SISTEMA TRIGEMINO-VASCOLARE:** componente periferica è costituita dai rami nervosi trigeminali, principalmente **fibre C non-mielinizzate e fibre mielinizzate Aδ di piccolo calibro**, dirette a **innervare le meningi, i vasi sanguigni meningei e intracranici, ed i seni venosi**.
- ❖ Sistema trigemino – vascolare: **"substrato" anatomico e fisiologico da cui ha origine la trasmissione nocicettiva dell'emicrania**.
- ❖ Esordio dell'emicrania <= attivazione + sensibilizzazione dei neuroni trigemino vascolari di primo ordine.
- ❖ L'attivazione di questi neuroni induce reazioni infiammatorie locali che sensibilizzano i neuroni di secondo ordine nel tronco encefalico ed i neuroni del terzo ordine nel talamo, fino a quando gli impulsi nocicettivi raggiungono le aree somatosensoriali e altre aree corticali coinvolte nella percezione del dolore, risultando nell'attacco emicranico.



Emicrania & Ormoni

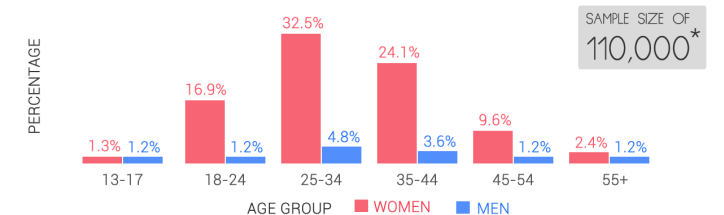
Aspetti Epidemiologici

- **Prevalenza:** emicrania è più comune nelle donne rispetto agli uomini, con un rapporto di circa 3:1.
- **Età:** maggiore incidenza in donne in età fertile (tra i 15 e i 45 anni) rispetto alle donne prepuberi e post-menopausa.
- **Ciclo Mestruale:** ~60-70% delle donne con emicrania riferisce un'associazione tra attacchi di emicrania e il ciclo mestruale.
- **Gravidanza:** durante la gravidanza, molte donne sperimentano un miglioramento dell'emicrania, soprattutto nel secondo e terzo trimestre.
- **Menopausa:** può portare a un miglioramento o peggioramento dell'emicrania, a seconda del cambiamento dei livelli ormonali.
- **Contraccettivi:** alcune donne possono sperimentare un peggioramento dell'emicrania con l'uso di contraccettivi orali combinati, mentre altre possono avere un miglioramento.
- **Terapia Ormonale Sostitutiva:** può influenzare l'emicrania in post-menopausa, con effetti variabili.

MIGRAINES IN WOMEN VS MEN

Migraine is a complex neurological condition that affects 15% of the population, that is, 1 billion people worldwide

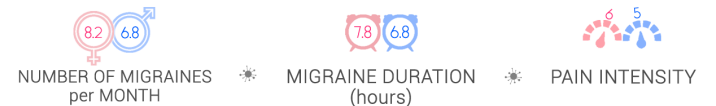
DEMOGRAPHICS



US, UK, CANADA, FRANCE

JAPAN

AVERAGE VALUES FOR WOMEN VS MEN



TRIGGERS

☁️ are **50%** more likely to get migraines due to **WEATHER CHANGES**

🏃 are **35%** more likely to get migraines due to **PHYSICAL EXERTION**

SYMPTOMS

☀️ **MEN ARE MORE SENSITIVE TO LIGHT**

👃 **WOMEN ARE MORE SENSITIVE TO SMELL**

😞 **MEN ARE MORE LIKELY TO FEEL DEPRESSED**

🤢 **WOMEN ARE MORE LIKELY TO FEEL NAUSEOUS**

MEDICATION

💊 **MEN are 11% less likely to take MEDICATION than WOMEN**

JUNE 2015

* AS REPORTED BY MIGRAINE BUDDY USERS



Emicrania & Ormoni

Aspetti Clinici

- **Emicrania Mestruale:** Tipo di emicrania che si verifica regolarmente in relazione al ciclo mestruale, spesso senza aura.

Ciclo Mestruale

- **Fase Premestruale:** attacchi possono iniziare da due giorni prima a tre giorni dopo l'inizio del flusso mestruale.
- **Ovulazione:** alcune donne possono sperimentare emicrania durante l'ovulazione a causa dei cambiamenti ormonali.

Menstrual Migraine:
Breaking the Cycle

**Emicrania
catameniale**
[dal greco
katamenios,
mensile]

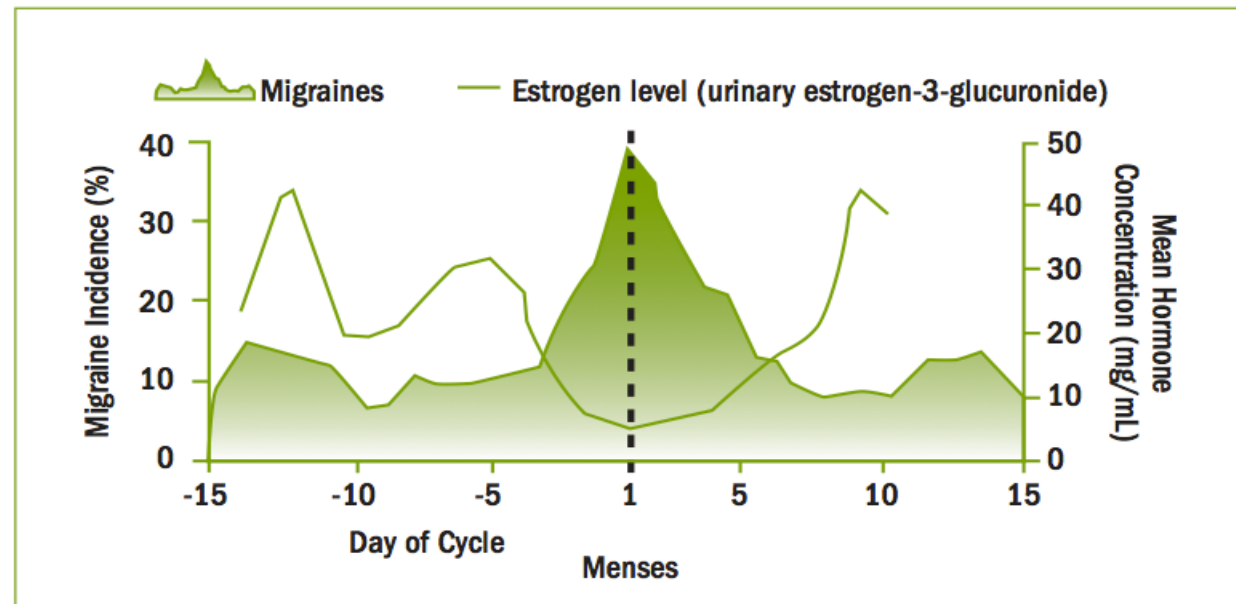


Figure 4. The relationship of estrogen level to migraine prevalence during the menstrual cycle. Study examined estrogen and progesterone metabolites with occurrence of migraine in 38 women who had a diagnosis of menstrual migraine. All participants had regular menses and were not taking oral contraception.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

Emicrania & Estrogeni: Patogenesi

Effetti sui neurotrasmettitori

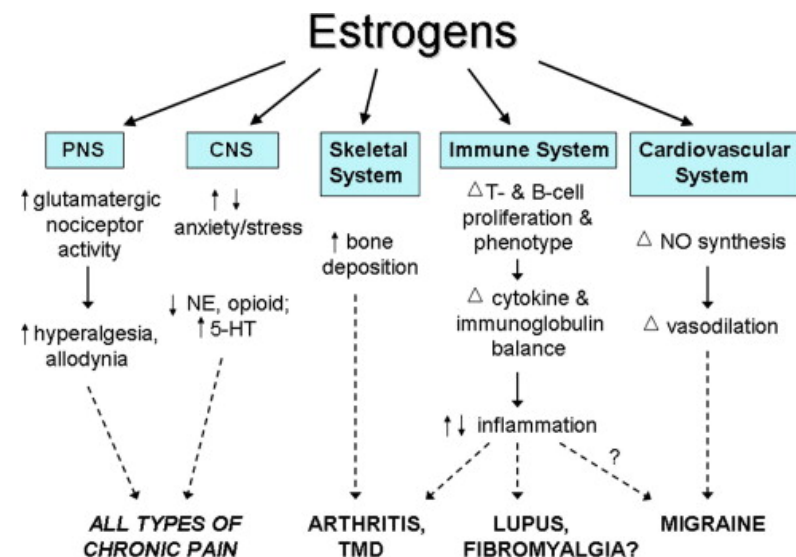
- **Serotonina:** gli estrogeni influenzano i livelli di serotonina. **Alti livelli di estrogeni sono associati a un aumento della disponibilità di serotonina.**
- **Recettori della Serotonina:** estrogeni modulano l'espressione e la sensibilità dei recettori della serotonina nel cervello, influenzando la trasmissione del segnale doloroso.

Effetti vascolari

- **Vasodilatazione:** promuovono la vasodilatazione attraverso l'aumento della produzione di ossido nitrico (NO) e la modulazione di altri fattori vasoattivi.
- **Variabilità dei vasi cerebrali:** fluttuazioni nei livelli di estrogeni possono portare a cambiamenti nella reattività dei vasi sanguigni cerebrali, contribuendo agli attacchi di emicrania.

Genetica

- **Varianti genetiche nei geni dei recettori degli estrogeni:** sono state associate ad un aumento del rischio di emicrania nelle donne.



Modulation of pain by estrogens

PAIN, Volume 132, Supplement 1, 2007, S3 - S12

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

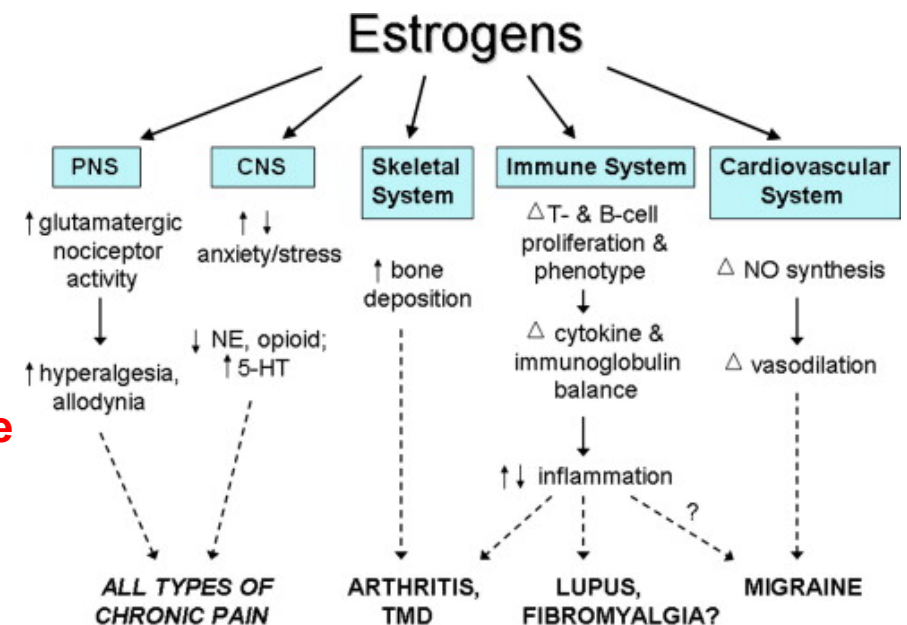
Emicrania & Estrogeni: Patogenesi

Inflammation e sensibilizzazione

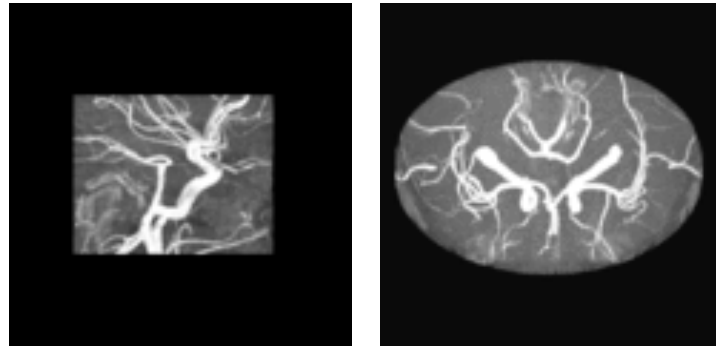
- **Inflammation neurogenica:** ES possono influenzare i processi infiammatori nel sistema nervoso centrale e periferico, modulando la liberazione di neuropeptidi infiammatori come il CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina).
- **Sensibilizzazione centrale:** fluttuazioni degli estrogeni possono contribuire alla sensibilizzazione centrale, aumentando la risposta dei neuroni del dolore agli stimoli.

Influenza su canali ionici e funzione neuronale

- **Canali ionici:** ES possono modulare l'attività dei canali ionici, influenzando l'eccitabilità neuronale e la trasmissione del dolore.
- **Funzione Mitocondriale:** ES possono migliorare la funzione mitocondriale, riducendo lo stress ossidativo e l'inflammation, fattori implicati nell'emicrania.



SEROTONINA & Emicrania



Emicrania & SEROTONINA

Serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT): neurotrasmettitore implicato nella regolazione dell'umore, del sonno, dell'appetito e della percezione del dolore. Implicazioni delle patogenesi dell'emicrania:

1. Alterazioni dei livelli di serotonina

- **Diminuzione pre-attacco:** riduzione dei livelli di serotonina nel sangue e nel liquido cerebrospinale nelle ore o nei giorni precedenti un attacco emicranico (Riduzione del contenuto piastrinico di serotonina 15% - 52%). Si ipotizza che questa carenza inneschi una serie di eventi che culminano nel mal di testa.
- **Aumento durante l'attacco:** paradossalmente, durante l'attacco emicranico, i livelli di serotonina nel sangue e nel SNC tendono ad aumentare. Questo picco, seppur transitorio, potrebbe contribuire all'intensità del dolore e ad altri sintomi associati.

2. Disfunzione dei recettori serotoninergici

- **Ipersensibilità:** varianti genetiche nei geni che codificano per i recettori della serotonina sono state associate ad un aumento del rischio di emicrania. Queste varianti potrebbero rendere i recettori iperattivi o ipersensibili ai fluttuazioni della serotonina, favorendo l'insorgenza di emicrania.
- **Disfunzione del sistema di ricaptazione:** sistema di ricaptazione della serotonina regola la disponibilità di questo neurotrasmettitore nelle sinapsi. Alterazioni in questo sistema (ricaptazione eccessiva o insufficiente) possono influenzare l'equilibrio della serotonina e contribuire all'emicrania.

Emicrania & SEROTONINA

3. Meccanismi fisiopatologici

- **Vasocostrizione e vasodilatazione:** 5-HT svolge un ruolo nella regolazione del tono vascolare. Squilibri nei livelli di serotonina o disfunzioni dei recettori serotoninergici possono portare a vasocostrizione iniziale seguita da vasodilatazione, fattori chiave nel dolore emicranico.
- **Attivazione del sistema trigemino:** 5-HT modula attività del nervo trigemino, coinvolto nella trasmissione del dolore facciale. Alterata serotoninergia può aumentare l'eccitabilità del nervo trigemino, contribuendo al dolore emicranico.
- **Infiemmazione neurogena:** 5-HT è coinvolta nei processi infiammatori, e l'infiammazione a livello del SNC è stata associata all'emicrania. Alterata serotoninergia potrebbe favorire l'infiammazione neurogena e contribuire al dolore e ad altri sintomi emicranici.

Serotonina:
sintomi carenze e eccessi

NCC1=CNC2=CC=CC=C12O

Livelli ormonali ridotti

Normale

Aumento dei livelli ormonali

Tono dell'umore, mal di testa, deficit di attenzione, stati d'ansia, depressione, attacchi di panico dolore muscolare, rigidità, difficoltà nei movimenti.

Nausea, vomito, diarrea, mal di testa, alterazione dello stato mentale, eccesso di sudorazione con brividi, tachicardia, spasmi muscolari.

Melarossa

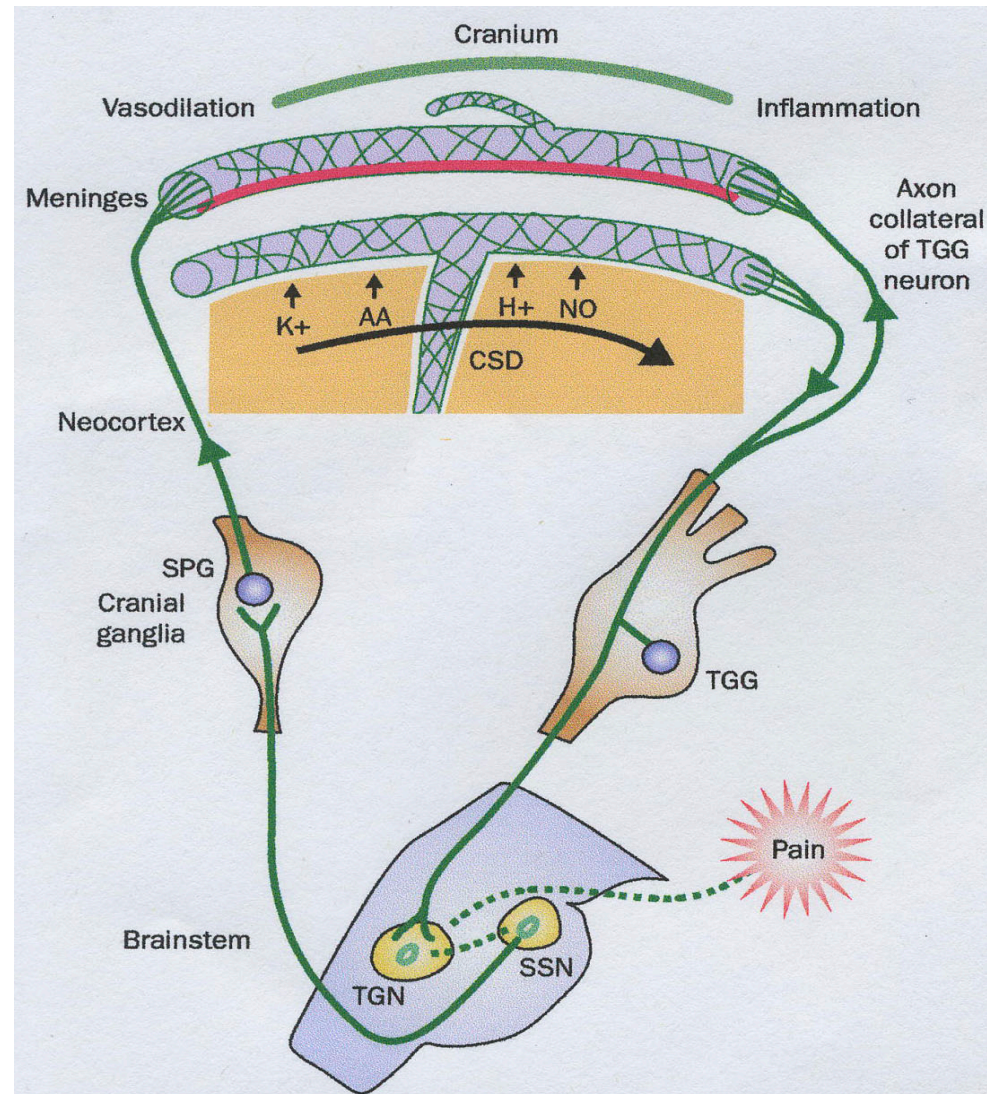
Relazione serotonina – emicrania:

è complessa

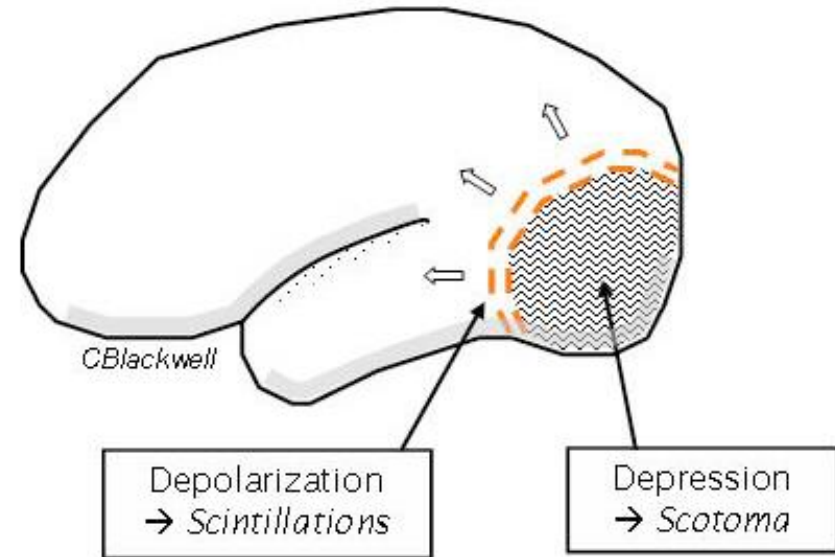
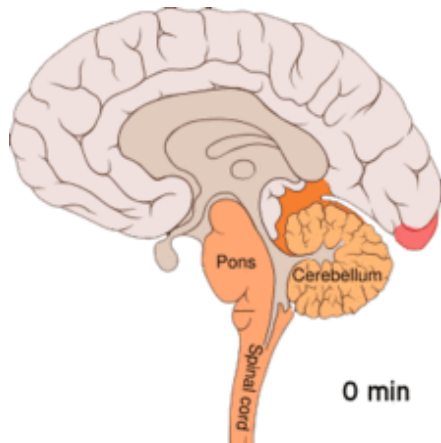
=> Non tutti i pazienti con emicrania mostrano gli stessi livelli o gli stessi schemi di alterazione della serotonina.

=> Questa complessità è uno dei motivi per cui il trattamento dell'emicrania può variare da persona a persona

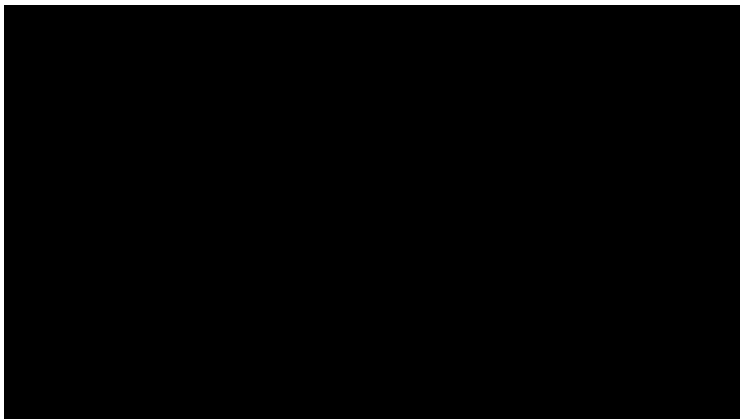
Cortical spreading depression (CSD)



Cortical Spreading Depression



<https://youtu.be/wMX7GwdTUV0>



Cortical spreading depression (CSD)

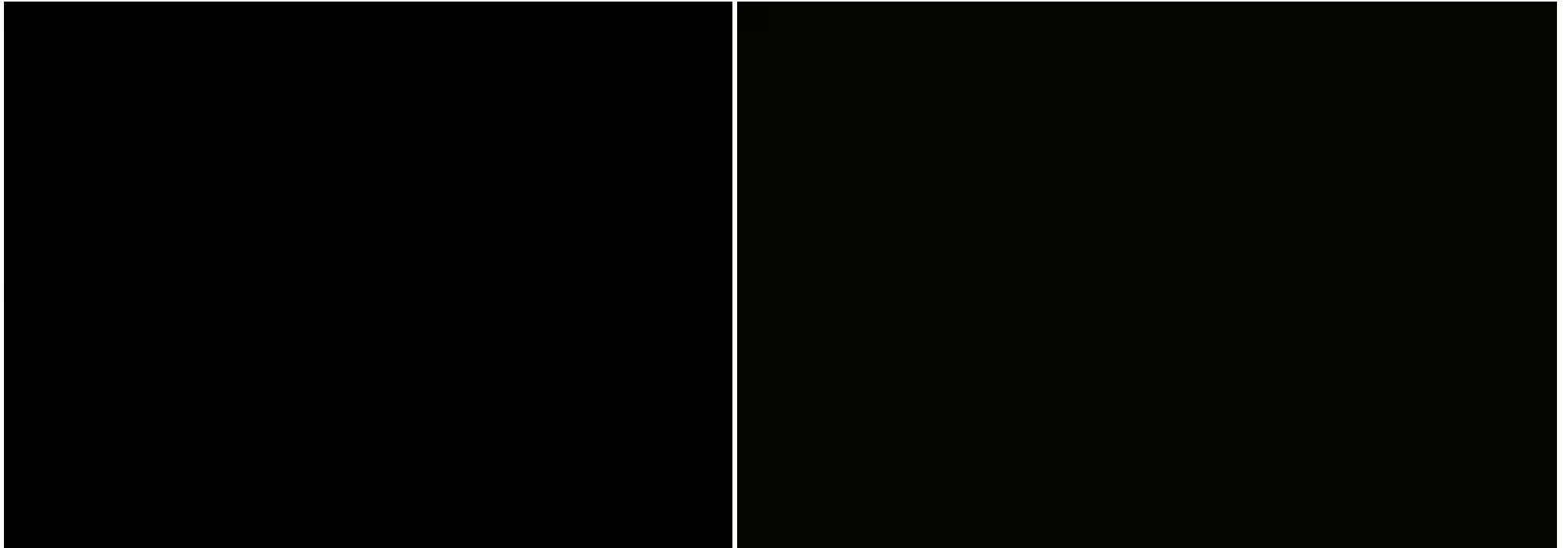
Onda di eccitazione dei neuroni seguita da depressione dell'attività neuronale che si propaga attraverso la corteccia cerebrale.

Viaggia ad una velocità di 3-6 mm/min

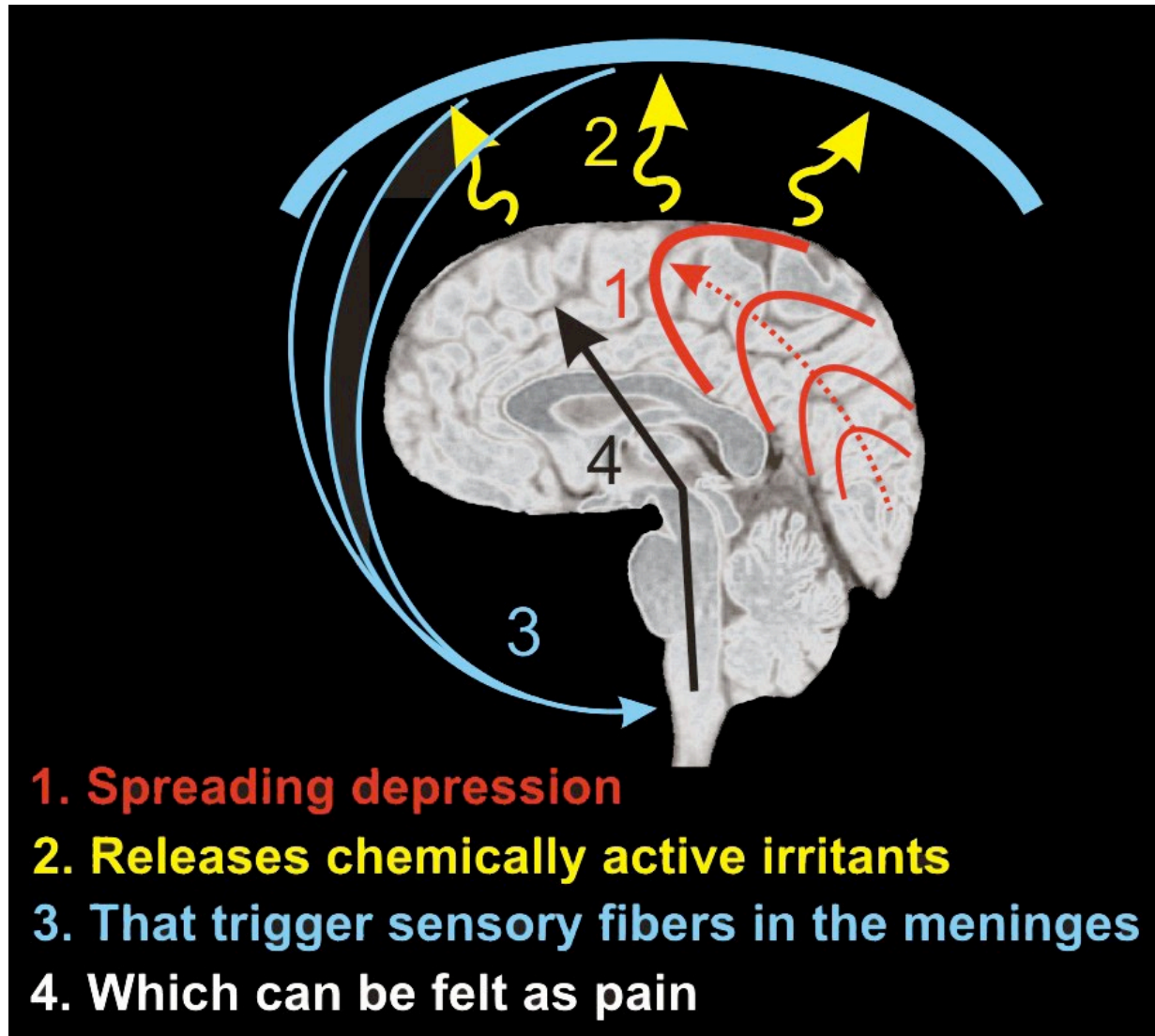
Può iniziare a 24 ore prima dell'attacco

Cortical spreading depression (CSD)

<https://youtu.be/yZr9Joe85wg>



Eventi innescati dalla CSD



Aura Eemicranica

- ❖ Fenomeno neurogeno in cui si ha una depolarizzazione protratta che si propaga dalla corteccia visiva o somatosensoriale
- ❖ Durante l'aura, avviene un cambiamento bifasico nel **flusso cerebrale corticale**:
 - **PRIMA: Iperemia**
 - **DOPO: onda di ipoperfusione** che inizia dalle regioni occipitali e avanza fino alla corteccia frontale

Aura Emicranica

- ❖ **Frequenza:** ~20-30% degli episodi emicranici sono preceduti da sintomi neurologici focali, transitori definiti **aura emicranica**.
- ❖ **Effetti visivi:** si possono riscontrare in circa >90% dei casi.
- ❖ **Scotoma:** alterazione parziale del campo visivo, caratterizzata dalla comparsa di macchie cieche, scure o colorate, fisse o scintillanti (punti luminosi o flash). Paziente percepisce un'area di minor efficienza visiva, attorno alla quale la visione è generalmente buona.
- ❖ **Aure sensoriali:** secondo tipo più comune e si verificano nel 30-40% delle persone colpite da aurea.



Fase depolarizzazione: scintillio



Fase depressione: scotoma

Mediatori

Causa dell'emicrania: **attivazione delle fibre del nervo trigemino** che innervano le **arterie intracraniche**, queste fibre liberano:

- ❖ **CGRP**
- ❖ **Sostanza P**
- ❖ **neurochinina A**

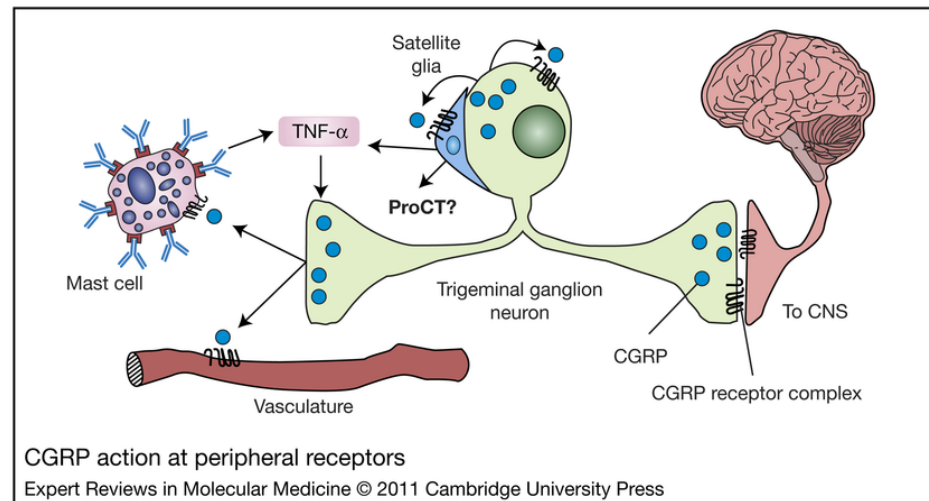
=> **Potenti attivatori vasali capaci di indurre:**

- ❖ **Vasodilatazione**
- ❖ **Stravasamento di plasma e proteine plasmatiche**

**Attivazione neuroni trigeminali nocicettivi
=>
INFIAMMAZIONE
NEUROGENA
STERILE**

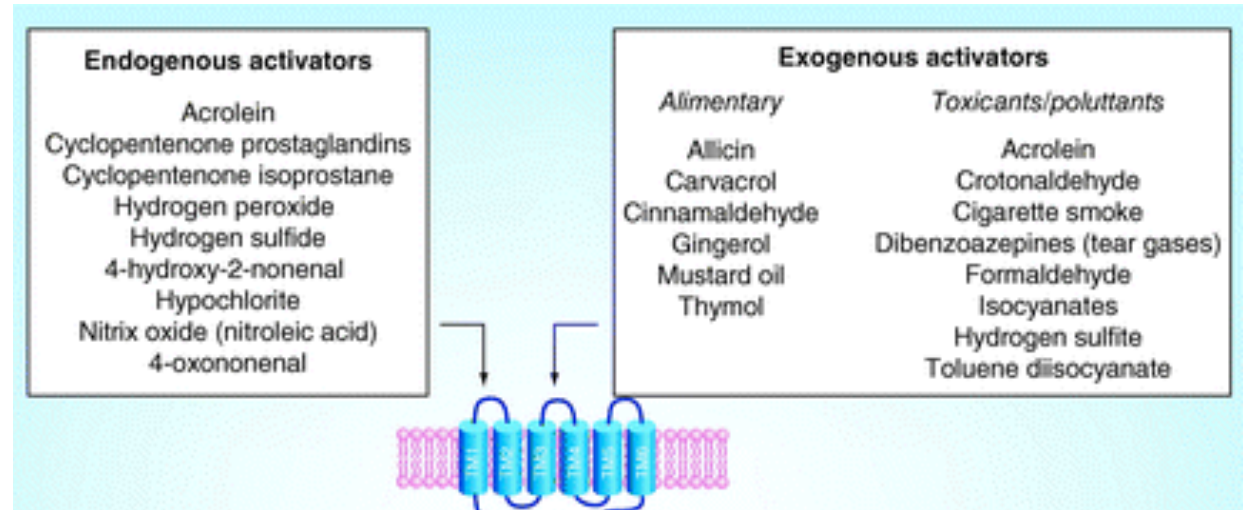
=> **Edema e vasodilatazione**

=> **Attivazione meccanica per stramento dei nervi sensitivi**



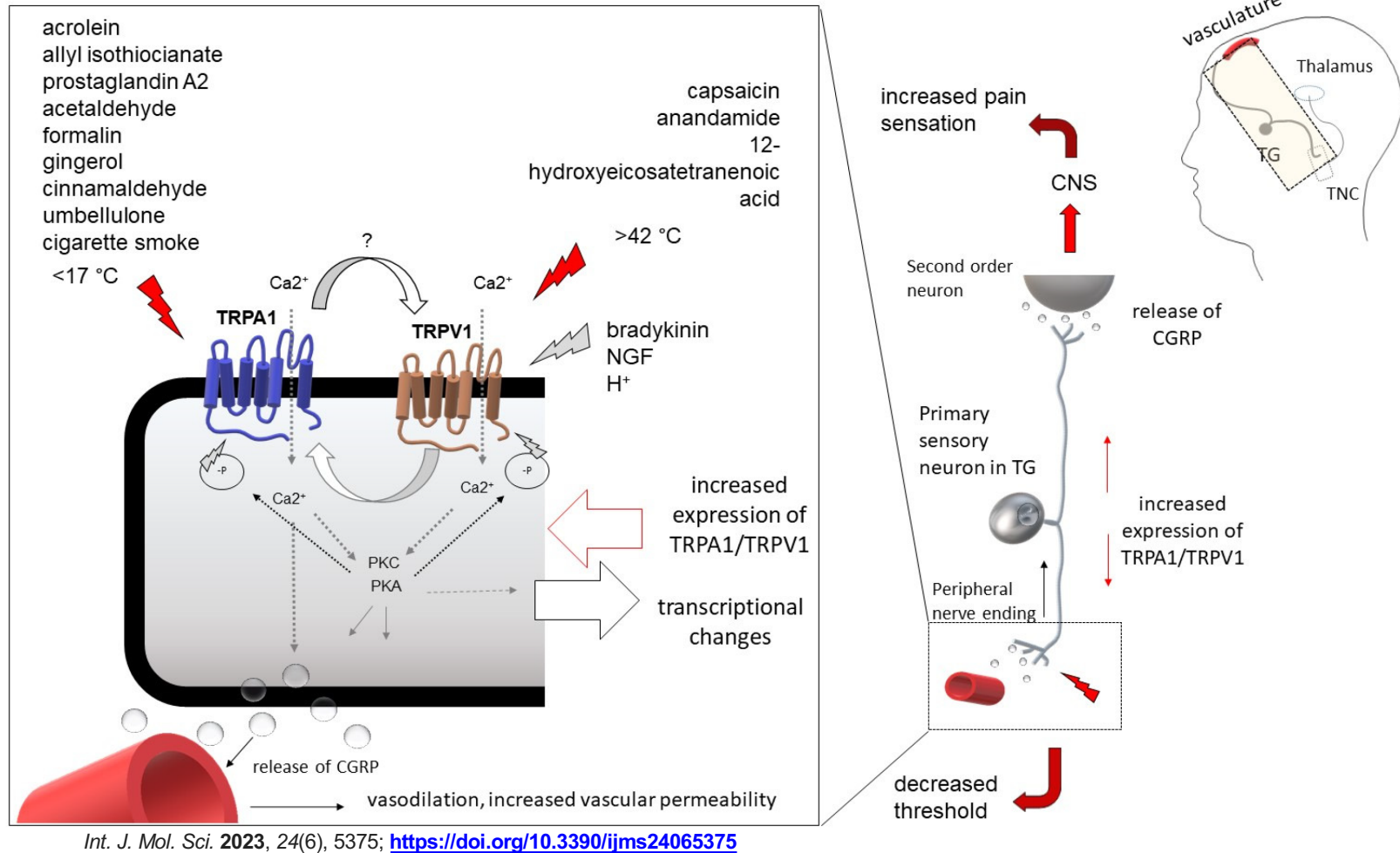
TRPA1 & ATTIVAZIONE TRIGEMINALE

- ❖ **TRPA1**: canale ionico situato sulla membrana plasmatica di molte cellule e sulle terminazioni trigeminali.
- ❖ Viene attivato da un certo numero di sostanze ("CHEMOSENSORE")



- ❖ **TRPA1 è co-espresso con TRPV1** su nocicettivi afferenti primari fibre C nell'uomo. Questo sub-popolazione di fibre C periferiche è considerato importanti sensori di nocicezione in esseri umani e la loro attivazione sarà in condizioni normali provocare dolore.
- ❖ **Agonisti/Antagonisti TRPA1** sono efficaci nel bloccare il dolore indotto da infiammazione (completare adiuvante di Freund e formalina).
- ❖ Recentemente, il recettore TRPA1 ha guadagnato maggiore attenzione nella ricerca sull'emicrania.

ATTIVAZIONE TRIGEMINALE



Attivatori dei recettori TRPA1

=>Rilascio di CGRP dai terminali perivascolari dei neuroni sensitivi

=>infiammazione neurogenica (crisi dolorosa)

CGRP & Emicrania

- **CGRP:** neuropeptide 37aa (isoforme α e β), distribuito in SNC e SNP.
- Presente nelle fibre C amieliniche e nelle fibre A- δ
- **Localizzazione Recettore CGRP (CGRP-R):** cellule muscolari lisce dei vasi intracranici + mastociti + cellule di Schwann.
- **Vasodilatazione:** CGRP è un potente vasodilatatore. Questo fenomeno contribuisce al dolore pulsante e ad altri sintomi.
- **Infiammazione:** CGRP può anche causare infiammazione, che può ulteriormente aumentare il dolore e la sensibilità durante un attacco di emicrania.
- **Trasmissione del segnale algico:** CGRP svolge un ruolo nella trasmissione dei segnali di dolore dal sistema trigeminale al cervello. Bloccando o inibendo il CGRP, i farmaci antimigranici possono quindi aiutare a ridurre il dolore emicranico.
- **Sensibilizzazione centrale:** CGRP può contribuire alla sensibilizzazione centrale, un fenomeno in cui il cervello diventa più sensibile al dolore durante un attacco di emicrania. Questo può portare ad una maggiore intensità del dolore e ad una maggiore durata degli attacchi.

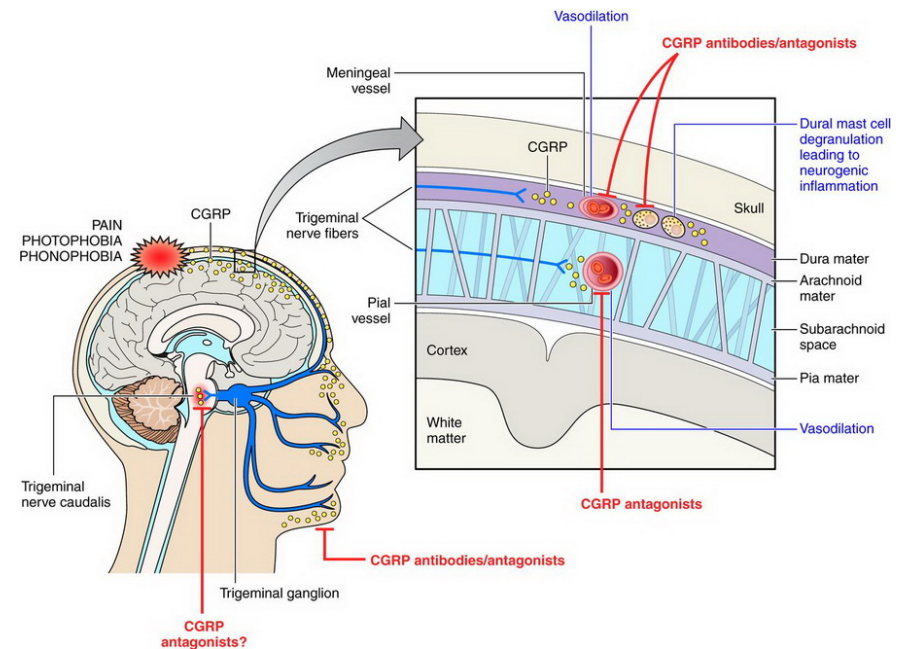
Vasodilatazione: CGRP è un potente vasodilatatore che agisce sui vasi sanguigni meningei, causando un aumento del flusso sanguigno cerebrale e contribuendo al dolore pulsante e all'ipersensibilità tipici dell'emicrania.

Infiammazione neurogena: CGRP attiva le cellule gliali (astrociti e microglia) nel sistema nervoso centrale, favorendo il rilascio di sostanze pro-infiammatorie e amplificando il dolore e l'infiammazione.

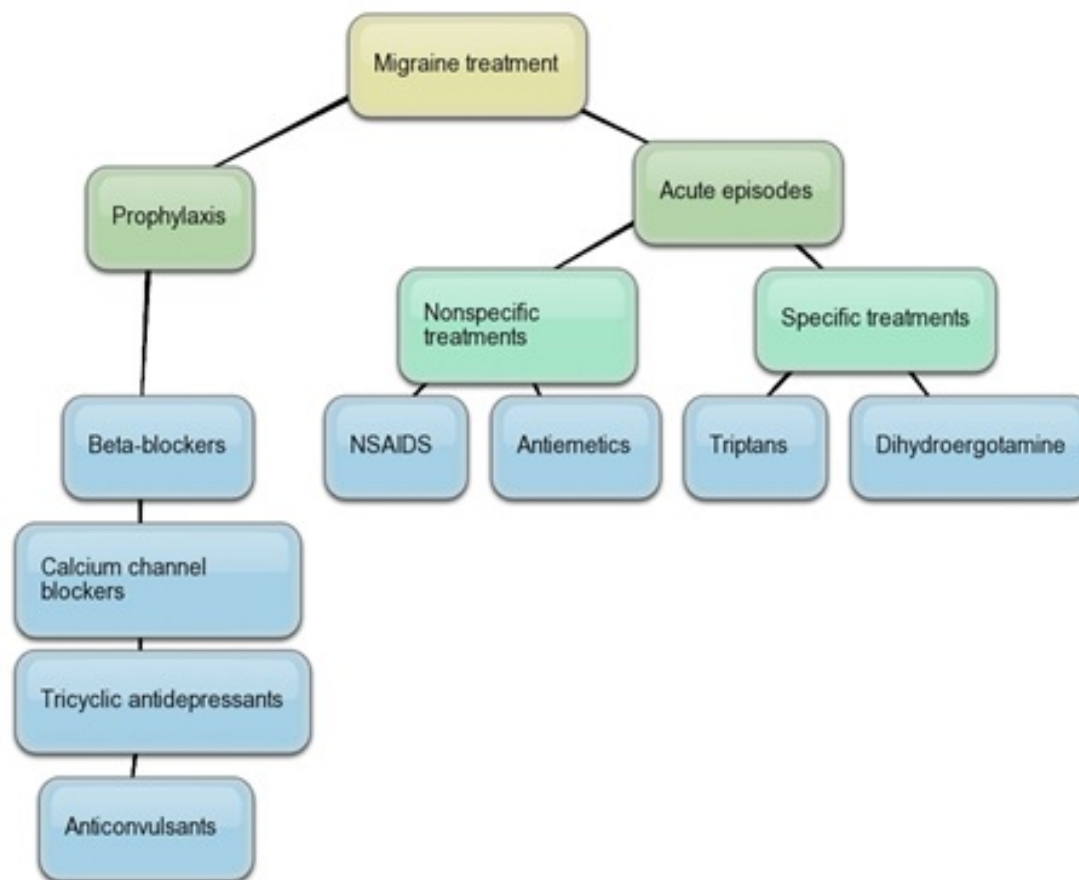
Modulazione della neurotrasmissione: CGRP influenza l'attività di diversi neurotrasmettitori, tra cui la serotonina e la dopamina, contribuendo alla disfunzione del sistema nervoso centrale associata all'emicrania.

Sensibilizzazione dei neuroni: CGRP può aumentare la sensibilità dei neuroni trigeminali, rendendoli più suscettibili agli stimoli e contribuendo all'iperalgia e all'allodinia osservate durante gli attacchi emicranici.

CGRP & emicrania



**FARMACI
per il trattamento
dell'
Emicrania**



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.

FANS

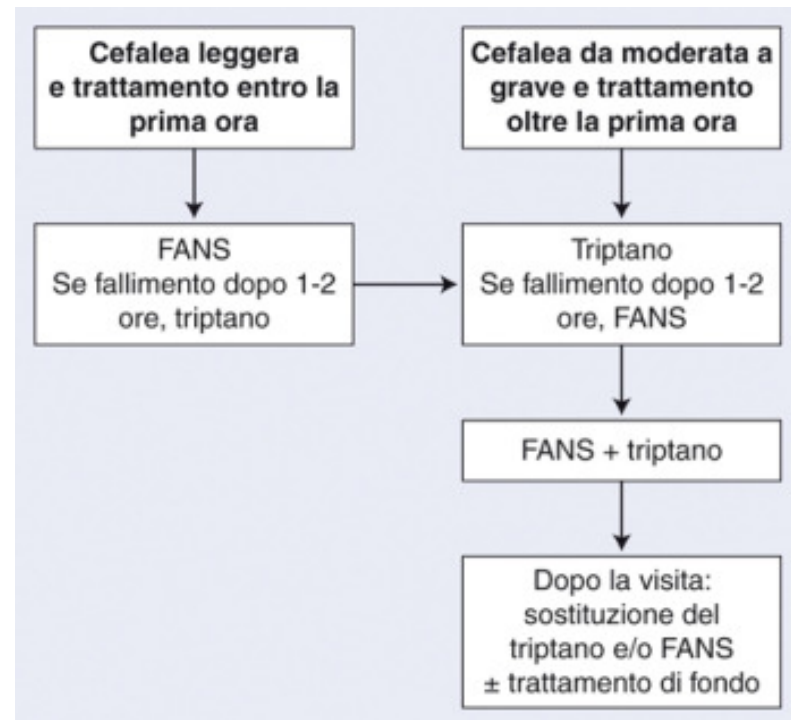
FANS, pur non essendo specifici per l'emicrania, possono essere efficaci nel trattamento di questa condizione grazie a diversi meccanismi d'azione.

1. Inibizione della cicloossigenasi (COX)

- FANS inibiscono la COX, riducendo la produzione di prostaglandine e trombossani.
- Nell'emicrania, le prostaglandine contribuiscono a vasodilatazione, infiammazione e sensibilizzazione dei nocicettori (i recettori del dolore) nel sistema trigemino-vascolare, amplificando il dolore emicranico.

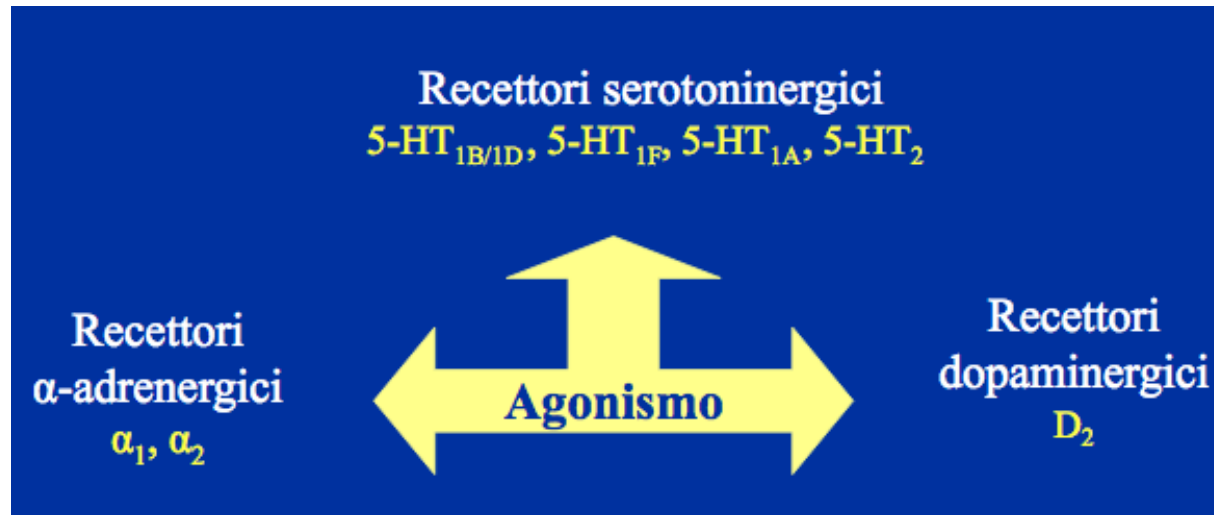
2. Modulazione della neurotrasmissione

- FANS possono modulare l'attività di alcuni neurotrasmettitori coinvolti nell'emicrania (serotonina, dopamina e noradrenalina).
- Alterazione del rilascio di questi neurotrasmettitori può contribuire a ridurre il dolore e altri sintomi dell'emicrania.



Ergotamina & derivati

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

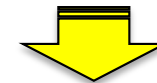


Effetto antiemicranico:

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

+

**Azione Neuronale
(5HT_{1D/F})**



Minore liberazione
neurotrasmettitori infiammatori

Ergotamina

Agisce principalmente sui recettori della serotonina (come i triptani) ma hanno anche un effetto vasocostrittore sui vasi sanguigni.

Ecco come l'ergotamina e i suoi derivati agiscono contro l'emicrania:

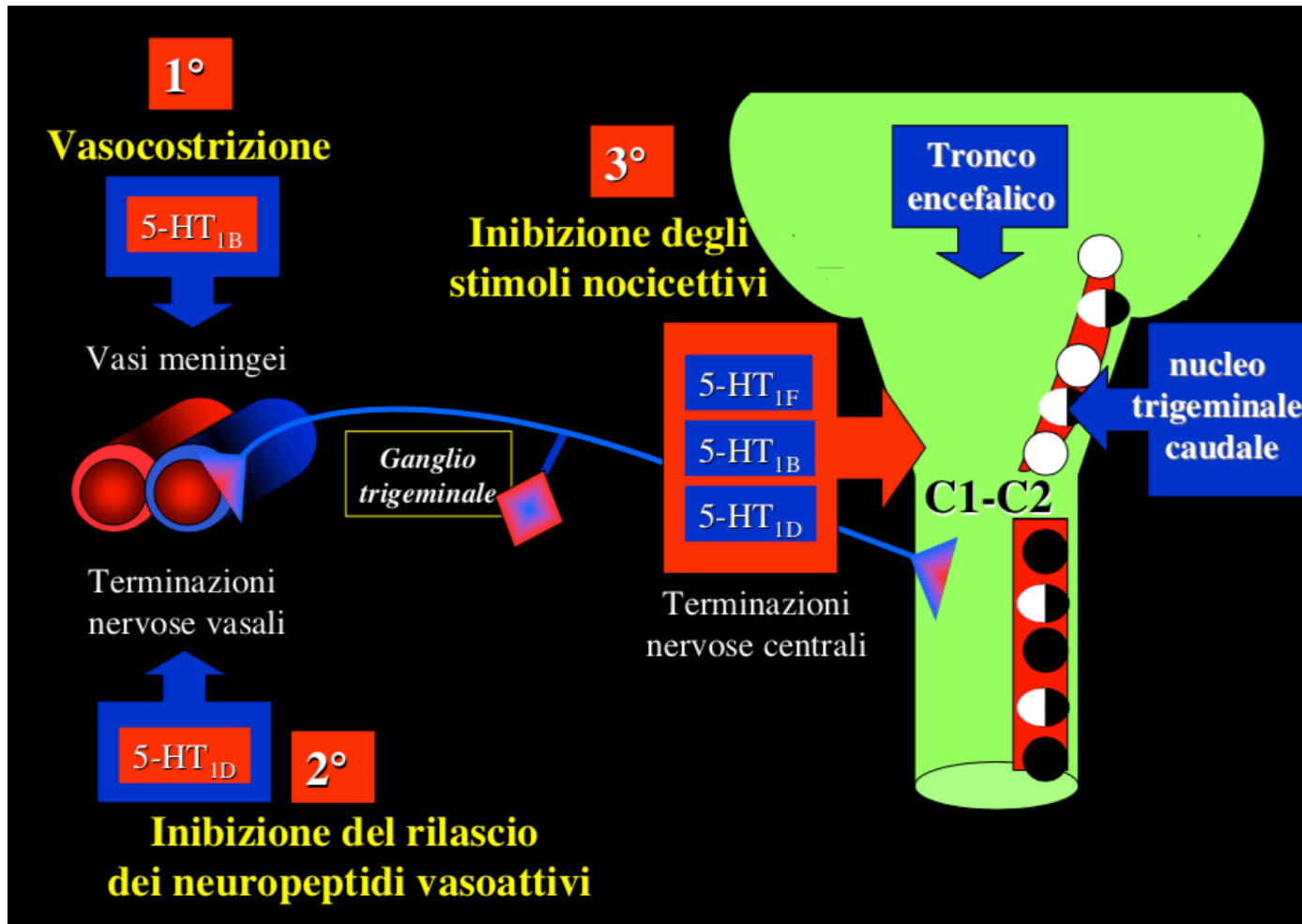
1. Vasocostrizione: L'ergotamina agisce come vasocostrittore. Questo effetto aiuta a ridurre il flusso sanguigno nei vasi sanguigni dilatati del cervello durante un attacco di emicrania. La vasocostrizione contribuisce a ridurre la pressione sanguigna nei vasi sanguigni cerebrali, alleviando così il dolore e i sintomi associati all'emicrania.

2. Blocco trasmissione del dolore: stimolando i recettori della serotonina (5-HT_{1B/1D}), l'ergotamina riduce l'attività neurale associata all'emicrania e contribuisce a bloccare la trasmissione del dolore.

3. Riduzione dell'infiammazione: Come i triptani, l'ergotamina può contribuire a ridurre l'infiammazione nei vasi sanguigni cerebrali.

Triptani

Agonisti selettivi dei recettori serotoninergici 5HT_{1B/D/F}



Triptani

1. Costrizione dei vasi sanguigni cranici

- agiscono sui **recettori 5-HT_{1B}** presenti sui vasi sanguigni meningei, causando una vasocostrizione. Vasocostrizione riduce il flusso sanguigno cerebrale, alleviando il dolore pulsante e altri sintomi associati all'emicrania.

2. Inibizione del rilascio di sostanze pro-infiammatorie

- inibiscono il rilascio di sostanze pro-infiammatorie, come la **calcitonina gene-related peptide (CGRP)**, dai nervi trigeminali. CGRP contribuisce all'infiammazione neurogena e al dolore durante un attacco emicranico.

3. Modulazione dell'attività dei neuroni trigeminali

- modulano l'attività dei **neuroni trigeminali**, che sono coinvolti nella trasmissione del segnale dolorifico dal viso e dal collo al cervello. Questa modulazione contribuisce a ridurre la sensibilità al dolore e ad alleviare i sintomi dell'emicrania.

4. Effetti centrali

- possono anche avere effetti a livello del sistema nervoso centrale, influenzando il **rilascio di altri neurotrasmettitori** e modulando l'attività di diverse aree cerebrali coinvolte nella percezione del dolore.

**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
Ubrogepant
Atogepant

Anticorpi monoclonali anti

- CGRP

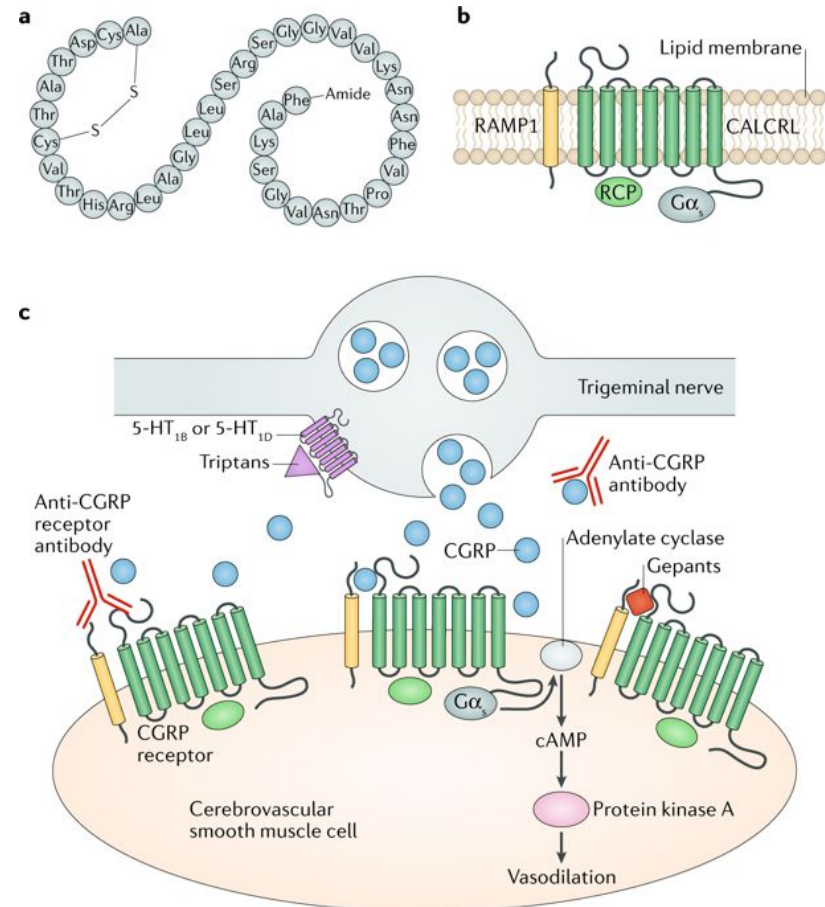


Eptinezumab (Alder
Biopharmaceuticals)
Fremanezumab (Teva)
Galcanezumab (Eli Lilly)

- 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

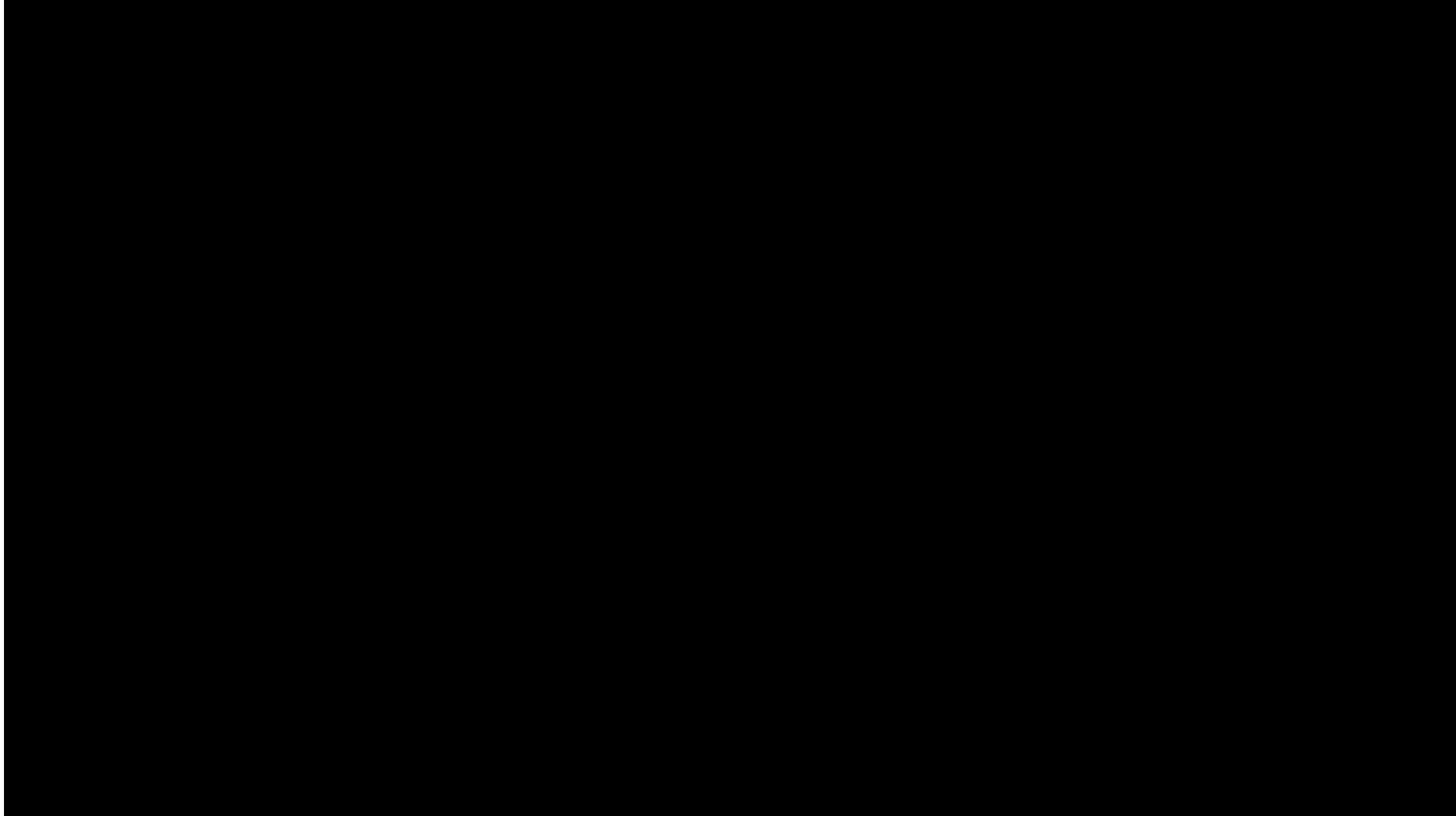
Erenumab agisce esclusivamente a livello periferico (a livello del ganglio di Gasser del nervo trigemino)

====>>>

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>





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

Botulino e profilassi per l'emicrania cronica

- ❖ Botulino sfruttato per la capacità di “sciogliere” la contrattura muscolare.
- ❖ Viene iniettato con una serie di **punture** sottocute in diverse sedi: fronte, collo e testa.
- ❖ Oltre ad azione distensiva, la **tossina botulinica** "blocca" i mediatori responsabili della trasmissione della sensazione dolorosa.
- ❖ Questo tipo di trattamento si è dimostrato utile anche come **profilassi** per l'**emicrania cronica**, cioè come prevenzione e non solo come terapia.

- ❖ **Somministrazione con la tossina botulinica viene ripetuta una volta ogni 3 mesi, per una media di 4 cicli terapeutici l'anno.**
- ❖ **Questo è lo schema iniziale, dal secondo anno generalmente i trattamenti scendono a 3 nei 365 giorni.**
- ❖ **Quota di pazienti con cefalea (tutti i tipi) che vengono indirizzati alle punture con botulino: ~ 4-5%**

Recommended injection sites for chronic migraine:

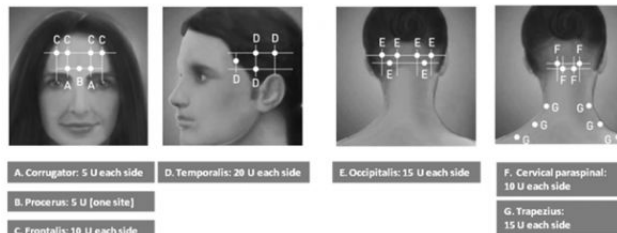


Table 1: BOTOX Dosing by Muscle for Chronic Migraine

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

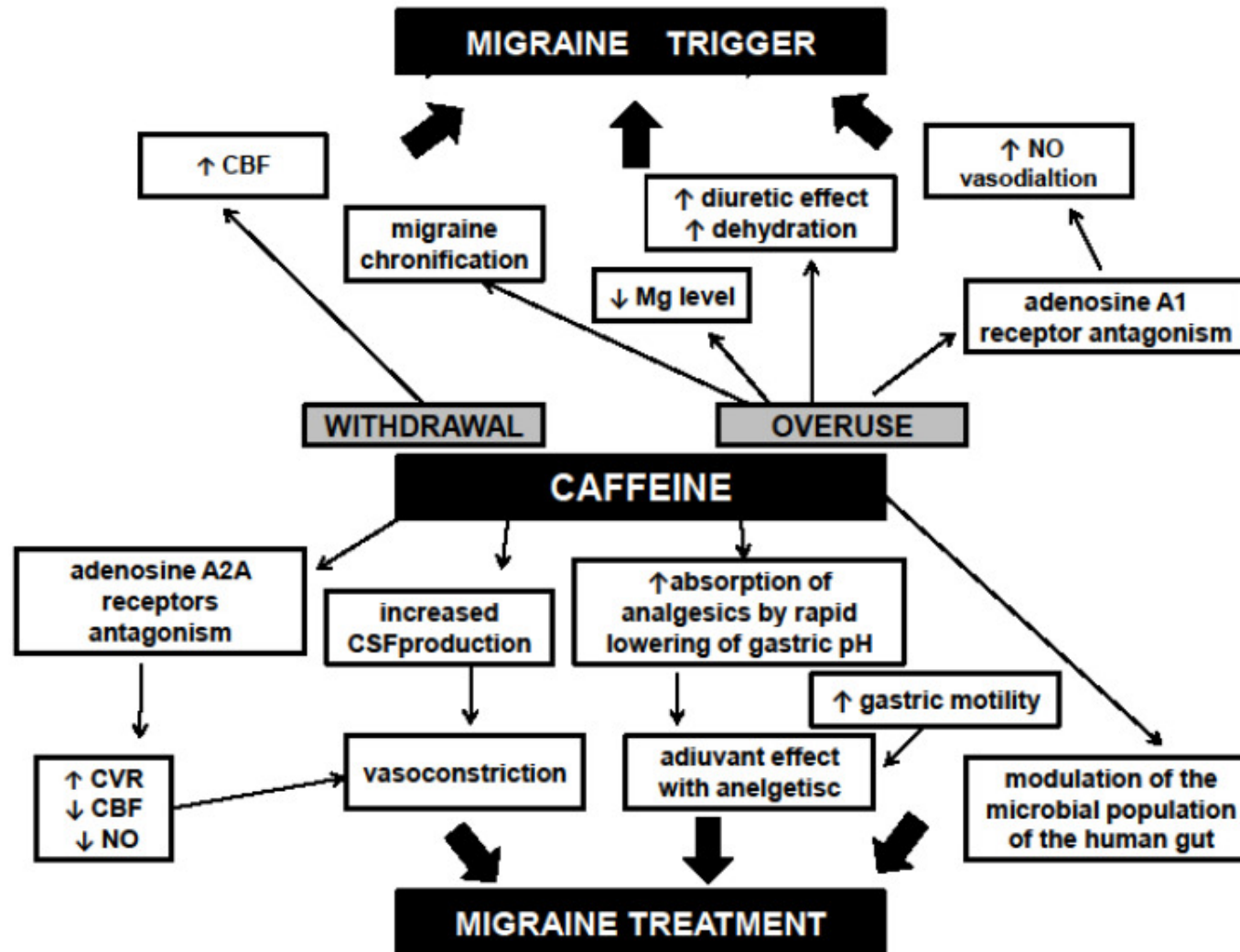
EMICRANIA

<https://youtu.be/t3x1bf38UVA>



The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment

Caffeina è stata collegata all'emicrania, sia come **fattore scatenante** che come **cura**.



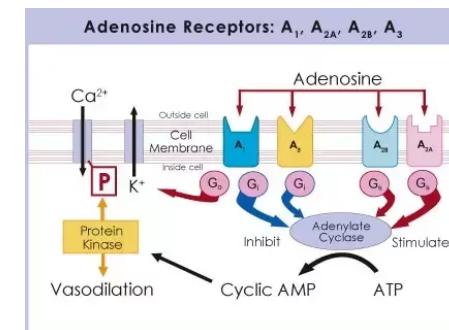
CBF—Cerebral blood flow, CVR—Cerebrovascular resistance, CSF—Cerebrospinal fluid, NO—Nitric oxide, Mg—Magnesium

Emicrania & Adenosina

Adenosina: nucleoside purinico che svolge molteplici funzioni fisiologiche nell'organismo, tra cui la regolazione del flusso sanguigno, la neurotrasmissione e la modulazione del dolore. Nell'ambito dell'emicrania, l'adenosina è stata recentemente riconosciuta come un **fattore chiave nella patogenesi della malattia**.

Meccanismi d'azione

- **Vasodilatazione:** adenosina agisce sui **recettori adenosinici A_{2A}** presenti sui vasi sanguigni cerebrali, causando una vasodilatazione. Questa vasodilatazione aumenta il flusso sanguigno cerebrale e può contribuire all'insorgenza del dolore pulsante e di altri sintomi tipici dell'emicrania.
- **Infiammazione neurogena:** adenosina può attivare le cellule gliali (astrociti e microglia) nel sistema nervoso centrale, favorendo il rilascio di sostanze pro-infiammatorie come la **calcitonina gene-related peptide (CGRP)**.
- **Modulazione della neurotrasmissione:** adenosina influenza l'attività di diversi neurotrasmettitori, tra cui la **serotonina**, la **dopamina** e il **glutammato**. Alterazioni di questi neurotrasmettitori, indotte dall'adenosina, possono contribuire all'ipersensibilità al dolore e all'eccitabilità neuronale osservate nell'emicrania.



DOI: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/03331024221077665>

DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152659002400052X>

DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152659002400052X>

Caffeina come terapia per l'emicrania

- Vasocostrizione:** caffeina induce una vasocostrizione dei vasi sanguigni cerebrali, principalmente attraverso l'antagonismo dei **recettori adenosinici A2A**. Questa vasocostrizione contribuisce a ridurre il flusso sanguigno cerebrale e ad alleviare il dolore pulsante tipico dell'emicrania.
- Modulazione della neurotrasmissione:** caffeina aumenta il rilascio di neurotrasmettitori come la dopamina e la noradrenalina, che a loro volta influenzano l'attività di diverse aree cerebrali coinvolte nella percezione del dolore.
- Effetto analgesico:** caffeina possiede proprietà analgesiche intrinseche, indipendenti dalla vasocostrizione. Queste proprietà analgesiche sono mediate da diversi meccanismi, tra cui l'inibizione della cicloossigenasi (COX) e la modulazione dei canali del calcio.
- Potenziamento di altri farmaci:** caffeina può potenziare l'effetto analgesico di altri farmaci utilizzati per l'emicrania, come i triptani. Questo effetto sinergico permette di ridurre il dosaggio necessario di altri farmaci e di minimizzare i potenziali effetti collaterali.

CAFFEINE AND MIGRAINE

r/migrainescience

CAFFEINE PHARMACOLOGY

CAFFEINE IS AN ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONIST

QUICKLY ABSORBED, REACHES PEAK CONCENTRATION IN 15-120 MINUTES

ELIMINATION HALF-LIFE IS 5 HOURS IN HEALTHY ADULTS

LINEAR PHARMACOKINETICS AT 200-300 MG, NON-LINEAR AT HIGHER DOSES

MECHANISMS OF ACTION

ADENOSINE → BLOCKS ADENOSINE RECEPTORS, LEADING TO INCREASED CORTICAL EXCITATION (POTENTIALLY HARMFUL)

DOPAMINERGIC EFFECTS → ENHANCES DOPAMINE RELEASE IN THE STRIATUM (POTENTIALLY HELPFUL)

CEREBROVASCULAR EFFECTS → CAUSES CEREBRAL VASOCONSTRICTION BUT VASCULAR CHANGES ARE NOT THE PRIMARY CAUSE OF MIGRAINE PAIN

GASTROINTESTINAL EFFECTS → STIMULATES GUT MOTILITY, POTENTIALLY ENHANCING ABORTIVE THERAPY ABSORPTION (HELPFUL)

ANALGESIC EFFECTS → MAY BLOCK PAIN SIGNALING PATHWAYS, BUT EVIDENCE IS INCONCLUSIVE (POTENTIALLY HELPFUL)

SLEEP DISTURBANCE → PROMOTES WAKEFULNESS BY INHIBITING SLEEP-REGULATING ADENOSINE RECEPTORS (POTENTIALLY HARMFUL, AS SLEEP DEPRIVATION IS A MIGRAINE TRIGGER)

DEHYDRATION → HIGH DOSES HAVE AN ACUTE DIURETIC EFFECT, BUT EVIDENCE DIRECTLY LINKING CAFFEINE-INDUCED DEHYDRATION TO MIGRAINE IS LACKING

CAFFEINE-WITHDRAWAL HEADACHE

ABRUPT CAFFEINE WITHDRAWAL AFTER CHRONIC INTAKE TRIGGERS HEADACHES DUE TO "REBOUND" VASODILATION AS ADENOSINE RECEPTORS BECOME AVAILABLE AGAIN. CAFFEINE WITHDRAWAL HEADACHE NORMALLY RESOLVES SPONTANEOUSLY WITHIN 1 WEEK.

ICHD-3 DIAGNOSTIC CRITERIA:

- 1) HEADACHE FULFILLING CRITERION 3
- 2) CAFFEINE CONSUMPTION OF >200 MG/DAY FOR >2 WEEKS, WHICH HAS BEEN INTERRUPTED OR DELAYED
- 3) EVIDENCE OF CAUSATION DEMONSTRATED BY BOTH OF THE FOLLOWING:
 - A HEADACHE HAS DEVELOPED WITHIN 24 HOURS AFTER LAST CAFFEINE INTAKE
 - EITHER OR BOTH OF THE FOLLOWING:
 - 1) HEADACHE IS RELIEVED WITHIN 1 HOUR BY INTAKE OF CAFFEINE 100 MG
 - 2) HEADACHE HAS RESOLVED WITHIN 7 DAYS AFTER TOTAL CAFFEINE WITHDRAWAL
- 4) NOT BETTER ACCOUNTED FOR BY ANOTHER ICHD-3 DIAGNOSIS.

Migraine attack*

- UNILATERAL LOCATION
- PULSATING QUALITY
- AGGRAVATED BY PHYSICAL ACTIVITY
- PHOTOPHOBIA
- PHONOPHOBIA
- SENSORY HYPERSENSITIVITY

Caffeine-Withdrawal Headache*

- MODERATE TO SEVERE HEADACHE
- DURATION: HOURS TO DAYS
- FATIGUE
- MOOD CHANGES
- NAUSEA
- DIFFICULTY CONCENTRATING
- HYPOTHALAMIC ALTERATIONS
- SLEEP DISTURBANCES

*Most common presentation, but may differ from person to person or from attack to attack

CAFFEINE AND MIGRAINE ATTACK RELIEF

A META-ANALYSIS CONFIRMED THE EFFICACY OF ADDING CAFFEINE TO STANDARD DOSES OF COMMON ANALGESICS FOR ACUTE MIGRAINE.

THE AMERICAN HEADACHE SOCIETY ENDORSES COMBINATION ANALGESICS CONTAINING CAFFEINE FOR MILD TO MODERATE MIGRAINE ATTACKS.

COMBINING CAFFEINE WITH BUPROFEN OR ACETAMINOPHEN PROVIDED SUPERIOR PAIN RELIEF COMPARED TO THE ANALGESIC ALONE.

RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS SHOWED EFFICACY OF ORAL CAFFEINE-ANALGESIC OVER PLACEBO IN RELIEVING ACUTE MIGRAINE PAIN.

Note: Caffeine's analgesic efficacy if used alone, without other medications, is not currently known.

REGULAR CAFFEINE CONSUMPTION

FREQUENT CAFFEINE-CONTAINING ANALGESIC USE RISKS MEDICATION OVERUSE/ADAPTATION HEADACHE AND INCREASED MIGRAINE FREQUENCY

THE SCIENCE DOES NOT ESTABLISH REGULAR CAFFEINE CONSUMPTION AS A CLINICALLY RELEVANT MIGRAINE TRIGGER, BUT CAFFEINE RESTRICTION COULD BE REASONABLE IN SOME PATIENTS WITH FREQUENT MIGRAINE.

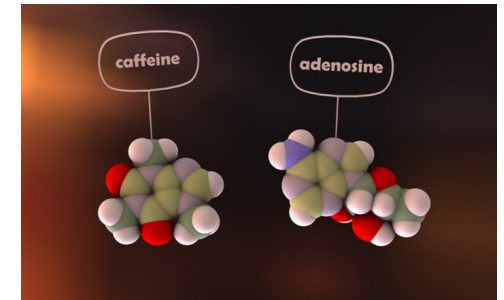
A MENDELIAN RANDOMIZATION STUDY FOUND A SIGNIFICANT ASSOCIATION BETWEEN GENETIC PREDISPOSITION TO HIGHER COFFEE INTAKE AND LOWER ODDS OF MIGRAINE AND MIGRAINE WITH AURA, SUGGESTING CAFFEINE MAY PREVENT MIGRAINE.

CAFFEINE HAS DOSE-DEPENDENT DICHOTOMOUS EFFECTS IN MIGRAINE THAT WARRANT FURTHER STUDY TO GUIDE CLINICAL RECOMMENDATIONS REGARDING CAFFEINE INTAKE.

www.cerebraltorque.com

Adenosina: **ANTAGONISMO** della caffeina

- **Adenosina e caffeina = ANTAGONISTI** : la caffeina “blocca” l’azione dell’adenosina (competizione per legame al recettore A2A).
- SNC: Adenosina + A2A => 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.



<https://youtu.be/KSdB8POxmlU>

- Recettori A2A bloccati: dopamina e il glutammato (stimolanti) 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).





Caffeina negli alimenti



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: 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

Dosi di caffeine utili per il trattamento dell'emicrania acuta sono:

- **100-250 mg:** dose più comunemente utilizzata e può essere efficace per molti pazienti.
- **300-500 mg:** questa dose può essere utile per attacchi più severi o per pazienti che non rispondono a dosi più basse.