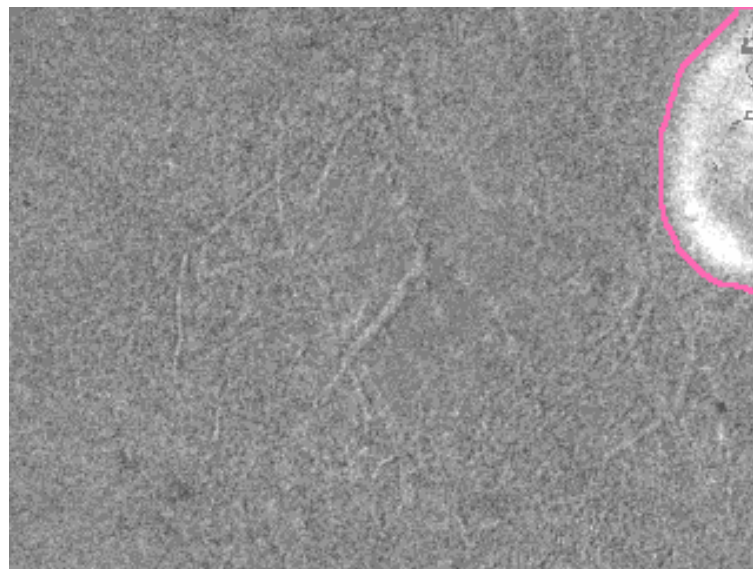


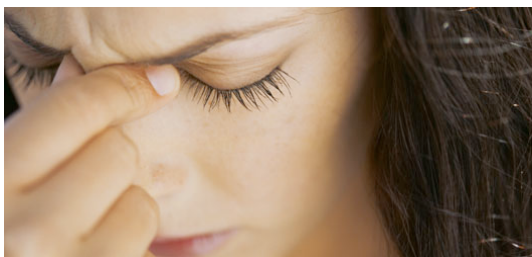


CEFALEE

Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R

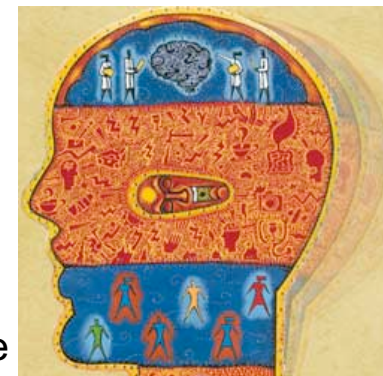
Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it





CEFALEE

Cefalea = Mal di testa
Cefalea ≠ Emicrania



Cefalee primarie
Cefalee secondarie

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

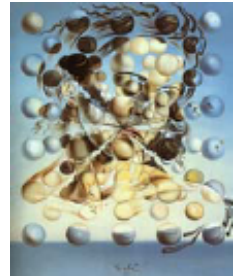
- **Patologia cefalalgica comprende molte forme, diverse tra loro per: origine, presentazione clinica, prognosi e storia naturale.**
- **Può rappresentare un sintomo o può essa stessa essere una patologia autonoma**

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

EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza*

Europa:

- 53% degli adulti soffre di cefalee (tutte le forme).
- 14,7% emicrania (8% uomini, 17% donne).
- 3,5–4% cefalea cronica.

Italia:

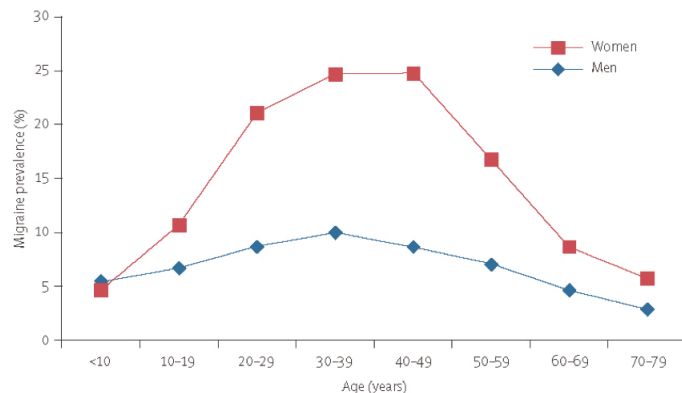
- Prevalenza annuale cefalee: circa 29%.
- Emicrania: 7,7–11,6% (fino a 15,8% nelle donne, 5% negli uomini).
- Circa 15 milioni di italiani affetti da cefalee, 7 milioni da emicrania.

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

Distribuzione per Sesso e Età

- Emicrania è 2–3 volte più frequente nelle donne (rapporto F:M $\approx$ 3:1).
- Picco di incidenza* tra i 20 e i 50 anni, con massima prevalenza tra i 25 e i 55 anni.
- Dopo i 60 anni la differenza tra i sessi si riduce.
- Cefalea a grappolo: più frequente negli uomini in età adulta, ma dopo i 65 anni prevale nelle donne.

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



*

- **Prevalenza:** ci dice quanti casi esistono in un dato momento
- **Incidenza:** ci dice quanti nuovi casi si verificano in un determinato periodo

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>

	EMICRANIA	CEFALEA TENSIVA	CEFALEA A GRAPPOLO
Sede del dolore	 unilaterale o alternante	 diffuso o a cerchio	 unilaterale fisso
Tipo di dolore	 pulsante	 gravativo costringitivo	 lancinante
Durata del dolore	4 - 72 ore	30 minuti - 7 giorni	15 - 180 minuti
Sintomi associati	SÌ, GENERALI (nausea, vomito, fono-foto-osmofobia)	NO IN GENERE (lieve fotofobia)	SÌ, OMOLATERALI AL DOLORE (lacrimazione, palpebra abbassata, occhio rosso, secrezione dalle narici)

Più comune	Cefalea muscolo-tensiva (Mal di testa da tensione)	~ 70%
Più nota	Emicrania comune (senza aura): ~80% Emicrania classica (con aura): ~20%	~ 30%
Più dolorosa	Cefalea a grappolo o cluster	~ 1%

Cefalea di tipo Muscolo-Tensivo

Caratteristica	Cefalea muscolo-tensiva	Emicrania
Dolore	Pressione bilaterale, come una fascia stretta intorno alla testa	Pulsante, unilaterale, spesso localizzato a un lato della testa o dietro un occhio
Intensità	Moderata, descritta come un fastidio costante	Da moderata a severa, può essere debilitante
Durata	Da 30 minuti a diversi giorni	Da poche ore a diversi giorni, spesso con una fase prodromica (sintomi premonitori) e una fase postdromica (stanchezza, irritabilità)
Localizzazione	Diffusa, coinvolge l'intera testa	Unilaterale, spesso con irradiazione verso il collo, la spalla o la nuca
Fattori scatenanti	Stress, tensione muscolare, postura scorretta, mancanza di sonno, fame	Ormoni, stress, alcuni alimenti (cioccolato, formaggi stagionati, vino rosso), cambiamenti climatici, rumori forti, luci intense
Sintomi associati	Tensione muscolare al collo e alle spalle, sensibilità al rumore e alla luce	Nausea, vomito, fotofobia (sensibilità alla luce), fonofobia (sensibilità ai suoni), aura (disturbi visivi, sensazioni di formicolio)
Attività fisica	Non aggrava il dolore	Può peggiorare il dolore
Farmaci	Antidolorifici da banco (paracetamolo, ibuprofene), miorilassanti	Antidolorifici specifici per l'emicrania (triptani), farmaci preventivi (beta-bloccanti, antidepressivi)

Cefalea di tipo muscolo-tensivo



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).

Cefalea di tipo muscolo-tensivo: patogenesi

Iperattività muscolare

Contrazione persistente dei muscoli di collo, testa e viso → **compressione di nervi e vasi** → attivazione nocicettiva e insorgenza del dolore.

Sensibilizzazione periferica

I nocicettori (recettori del dolore) a livello muscolare diventano **ipersensibili**, rispondendo anche a stimoli deboli o non dolorosi (allodinia meccanica).

Alterazioni centrali nella modulazione del dolore

Coinvolgimento del sistema nervoso centrale con una **ridotta inibizione discendente del dolore** (disfunzione dei circuiti antinocicettivi).

Fattori psicologici

Stress, ansia e depressione contribuiscono all'**aumento del tono muscolare** e alla **percezione amplificata del dolore**, alimentando un **circolo vizioso**:

→ **tensione muscolare** → **dolore** → **ulteriore tensione** → **dolore persistente**

Aspetto	Cefalea Tensiva	Emicrania
Origine del dolore	Periferica (muscoli)	Centrale (sistema trigeminovascolare)
Coinvolgimento vascolare	Minimo	Marcato (vasodilatazione cranica)
Sistema trigeminale	Poco coinvolto	Attivazione significativa
Infiammazione neurogenica	Assente o minima	Presente (CGRP, sostanza P)
Fattori psicologici	Centrali	Rilevanti ma secondari
Sintomi associati	Assenti o lievi	Spesso presenti (nausea, fotofobia, fonofobia)

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: video

<https://youtu.be/CfEr9Z1ixYQ>



Cefalea a grappolo

Caratteristica	Emicrania	Cefalea a grappolo
Dolore	Pulsante, unilaterale, spesso localizzato a un lato della testa o dietro un occhio	Estremamente intenso, perforante, localizzato dietro un occhio o una tempia
Intensità	Da moderata a severa	Estremamente severa, spesso descritta come il peggior dolore possibile
Durata	Da poche ore a diversi giorni, spesso con una fase prodromica (sintomi premonitori) e una fase postdromica (stanchezza, irritabilità)	Da 15 minuti a 3 ore, attacchi ricorrenti in serie (grappoli)
Localizzazione	Unilaterale, spesso con irradiazione verso il collo, la spalla o la nuca	Unilaterale, dietro un occhio o una tempia
Fattori scatenanti	Ormoni, stress, alcuni alimenti (cioccolato, formaggi stagionati, vino rosso), cambiamenti climatici, rumori forti, luci intense	Alcol, stress, sonno, orari dei pasti
Sintomi associati	Nausea, vomito, fotofobia (sensibilità alla luce), fonofobia (sensibilità ai suoni), aura (disturbi visivi, sensazioni di formicolio)	Lacrimazione, congestione nasale, sudorazione, agitazione, rossore al viso
Attività fisica	Può peggiorare il dolore	Non influisce significativamente sul dolore
Frequenza	Episodi sporadici o ricorrenti	Attacchi in serie (grappoli), spesso con periodi di remissione
Sesso	Più comune nelle donne	Più comune negli uomini
Trattamento acuto	Triptani, analgesici, antiemetici	Ossigeno, triptani, diidroergotamina
Trattamento preventivo	Beta-bloccanti, antidepressivi, antiepilettici	Verapamil, litio, cortisone

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



Coinvolgimento ipotalamico

- **Cefalea a grappolo: attivazione dell'ipotalamo posteriore** è considerata un evento chiave e caratteristico, ben documentato da studi di neuroimaging. Spiega la **ritmicità circadiana** e **stagionale** degli attacchi.
- **Emicrania**: ipotalamo può essere coinvolto in fase premonitrice, ma non è un driver primario della crisi.

Sistema trigemino-autonomico

- **Cefalea a grappolo**: presente una **disfunzione evidente** con **attivazione delle vie parasimpatiche** (nervo facciale e ganglio sfenopalatino), responsabile dei **sintomi autonomici** (lacrimazione, rinorrea, ptosi, iniezione congiuntivale).
- **Emicrania**: sintomi autonomici possono comparire, ma sono **meno frequenti e meno marcati**. Il sistema trigemino-autonomico non è attivato in modo così rilevante.

Pattern temporale e periodicità

- **Cefalea a grappolo**: tipicamente **ritmica**, con attacchi a orari fissi e in determinati periodi dell'anno (cluster).
- **Emicrania**: più variabile e meno prevedibile nella frequenza e nella periodicità.

Cefalea a grappolo: video

<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):** 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. Assunti per via orale o nasale

Trattamento profilattico

- **Verapamil (calcio-antagonista):** il più efficace. Bloccante dei canali del calcio, riduce la frequenza degli attacchi prevenendo la vasodilatazione.
- **Litio:** meccanismo d'azione non completamente chiarito. Potrebbe agire modulando i ritmi circadiani (alterati nella cefalea a grappolo) e riducendo l'attività del sistema trigemino-vascolare.
- **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



Caratteristica	Emicrania senza aura	Emicrania con aura
Sintomi premonitori	Assenti	Presenti (aura: disturbi visivi, sensitivi, ecc.)
Inizio del dolore	Diretto, senza segnali neurologici	Dopo l'aura (10-60 min di sintomi neurologici)
Tipo di dolore	Pulsante, spesso unilaterale	Pulsante, spesso unilaterale
Sintomi associati	Nausea, vomito, fotofobia, fonofobia, osmofobia	Nausea, vomito, fotofobia, fonofobia, osmofobia
Frequenza	Più comune (~ 80% dei casi)	Meno comune (~ 20% dei casi)
Durata attacco	4-72 ore	4-72 ore (dopo l'aura)

Aura

- Insieme di **sintomi neurologici transitori** che precedono o accompagnano l'attacco di emicrania.
- **Si sviluppa gradualmente nell'arco di 5-20 minuti e si risolve entro 60 minuti.**
- Rappresenta un fenomeno di disfunzione corticale temporanea, spesso legato a alterazioni dell'attività cerebrale (cortical spreading depression).

Frequenza nei pazienti con emicrania

- Circa il **20%** dei pazienti con emicrania presenta l'aura.
- Gli attacchi con aura sono generalmente meno frequenti ma caratterizzati da sintomi neurologici specifici.

Sintomi visivi (i più comuni):

- **Fotopsie** (lampi di luce)
- **Scotomi scintillanti** (macchie o zone di visione alterata con bordi luminosi)
- **Metamorfopsie** (deformazioni o distorsioni degli oggetti)
- **Emianopsia** (perdita o oscuramento di metà campo visivo)

Sintomi sensitivi:

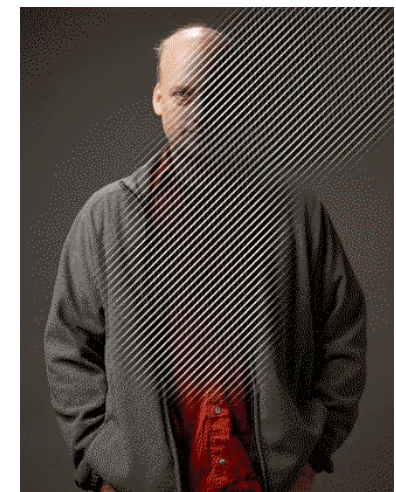
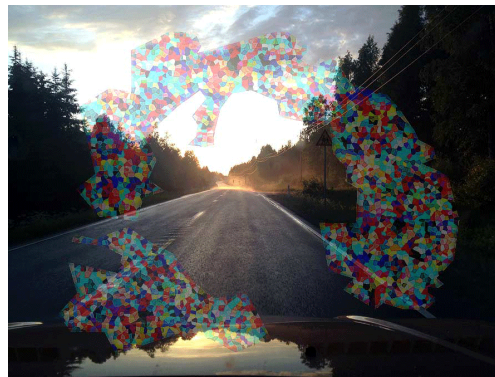
- **Parestesie o intorpidimenti** di braccio, mano, gamba o volto (sensazione di addormentamento)

Sintomi del linguaggio:

- **Disturbi afasici transitori** (difficoltà nel parlare o comprendere)

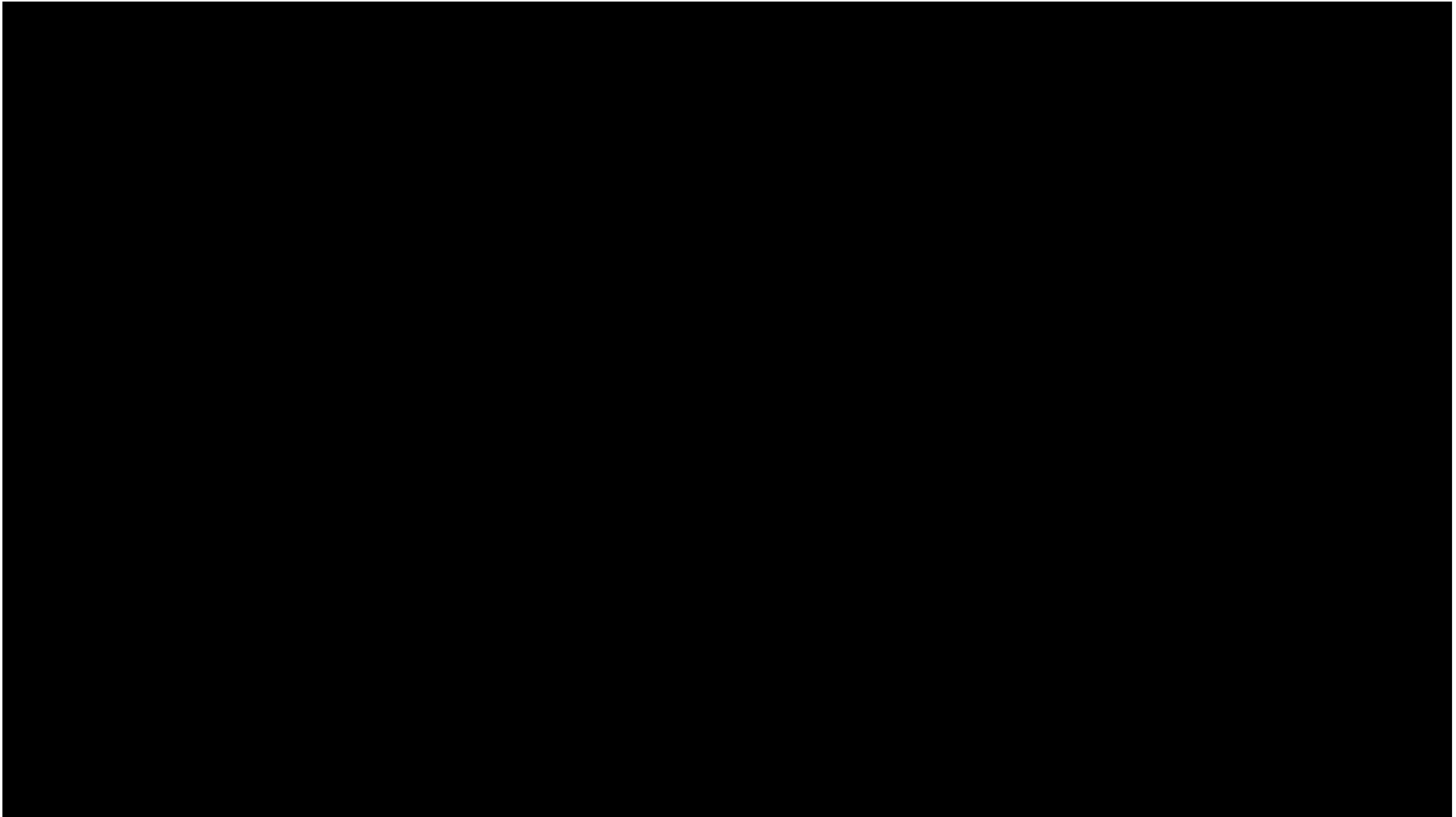
Altri sintomi meno comuni:

- **Disturbi motori** (debolezza)
- **Disturbi uditivi o olfattivi**

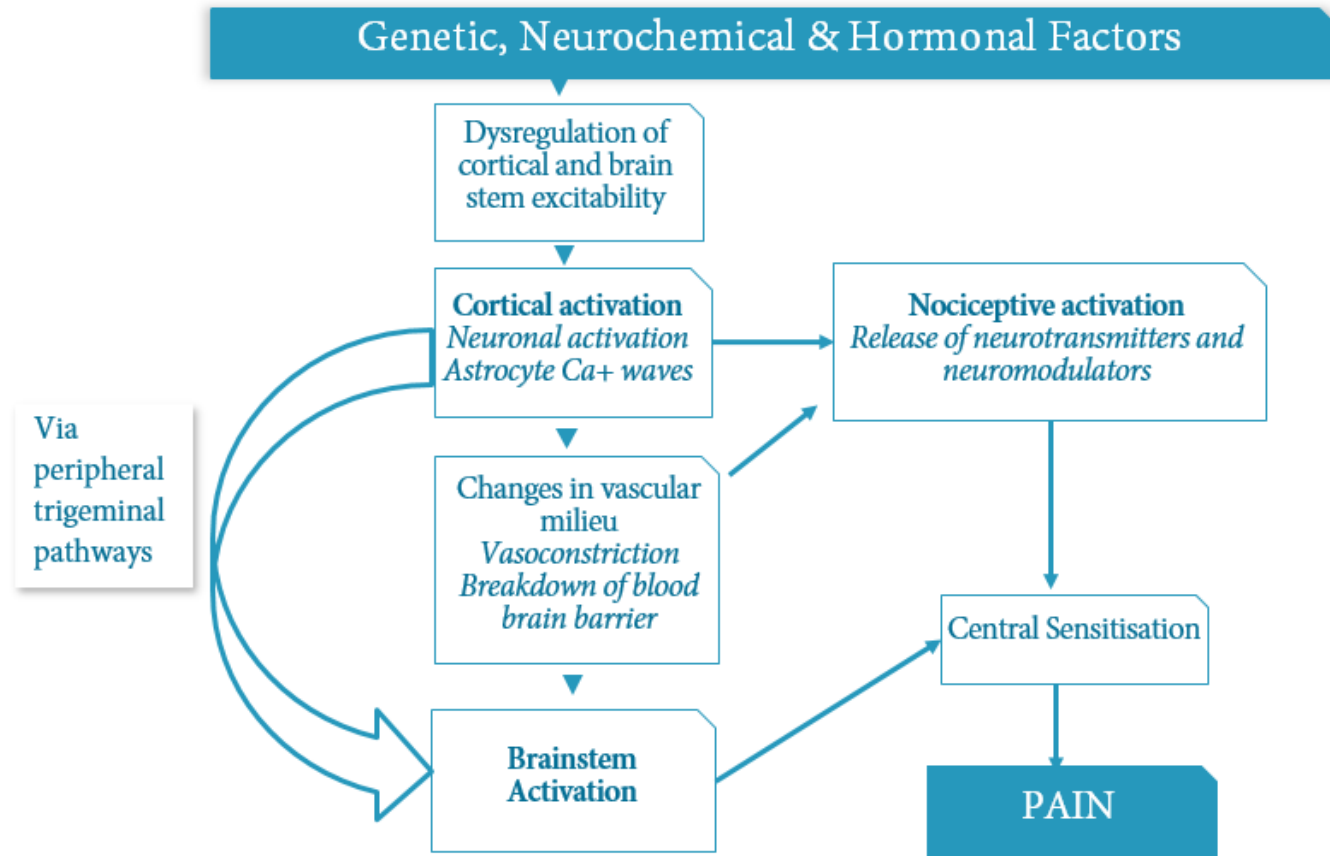


Mal di testa: perché scoppia e come trovare sollievo

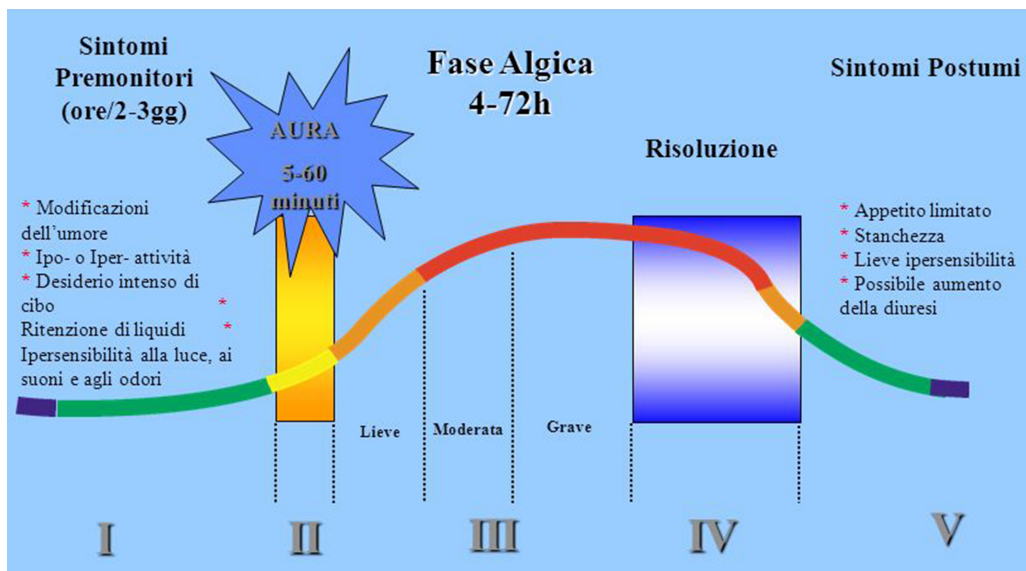
<https://youtu.be/Y7CrFPzHGqA>



PATHOPHYSIOLOGY OF MIGRAINE

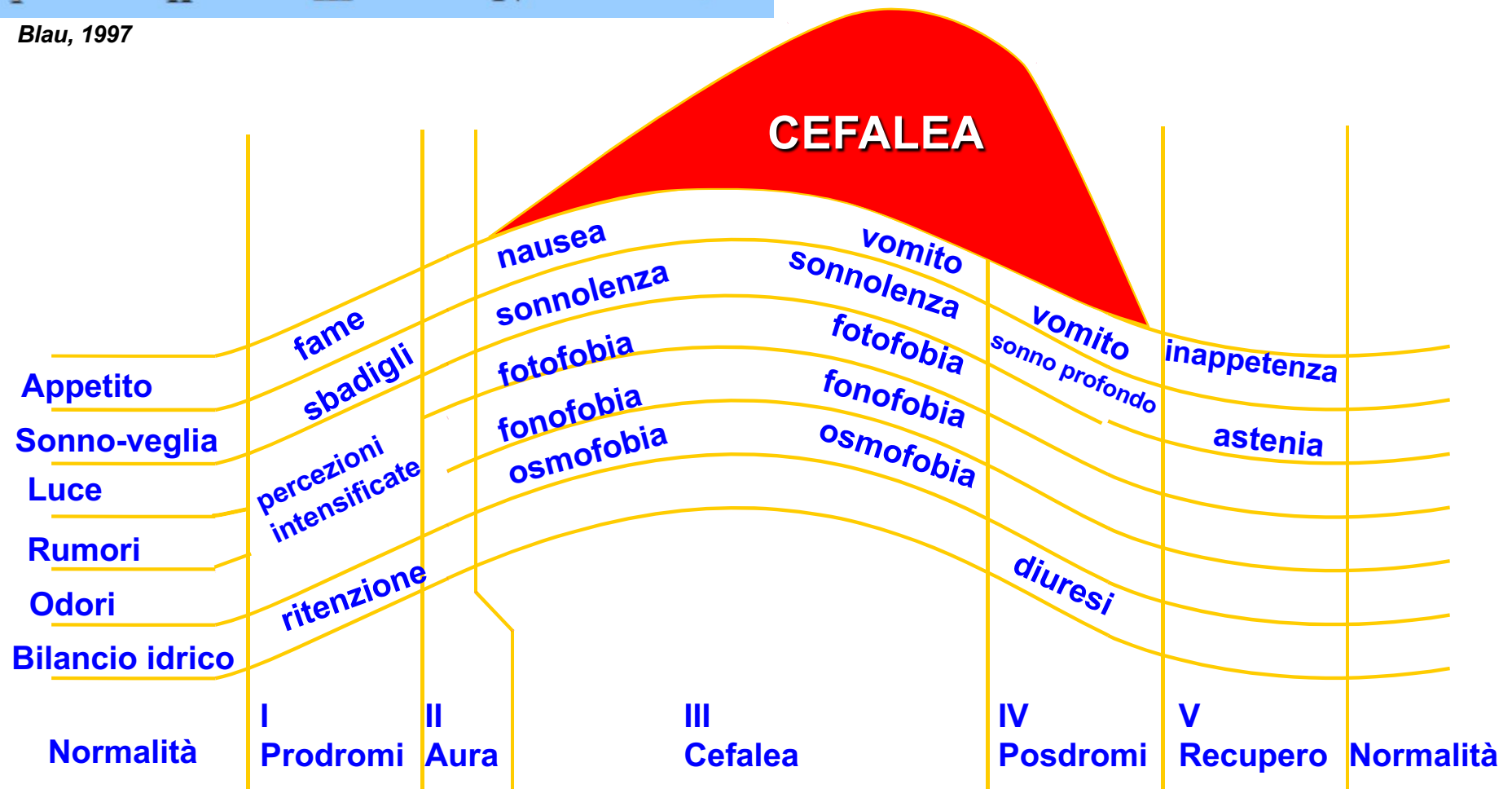


Charles, A., & Brennan, K. C. (2010). The neurobiology of migraine. *Handbook of clinical neurology*, 97, 99-108.



Blau, 1997

FASI EMICRANIA



Teorie eziopatogenetiche sull'emicrania

Teoria	Pro	Contro
Teoria Vascolare (storica)	- Spiega il dolore pulsante tramite vasocostrizione e vasodilatazione cerebrale - Supportata dall'efficacia di farmaci vasocostrittori (es. triptani)	- Non chiarisce se le alterazioni vascolari sono causa o conseguenza - Non spiega aspetti neurologici e infiammatori
Teoria Trigemino-Vascolare	- Spiega il ruolo del sistema trigeminale e del CGRP nel dolore e infiammazione neurogena - Supportata dall'efficacia di farmaci anti-CGRP	- Non spiega completamente la componente genetica e i meccanismi centrali - Complessità dei meccanismi infiammatori non del tutto chiarita
Teoria Centrale	- Focus sulle alterazioni neuronali e genetiche (es. mutazioni canali ionici) - Spiega l'aura e la predisposizione familiare	- Non spiega completamente il ruolo vascolare e trigemino-vascolare - Può rappresentare solo una parte della patogenesi
Teoria Unificante (attuale)	- Integra aspetti vascolari, trigemino-vascolari, centrali e genetici - Considera l'emicrania come disturbo multifattoriale e poligenico	- Complessa da interpretare e applicare nella pratica clinica

Fisiopatologia dell'emicrania

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 1/2

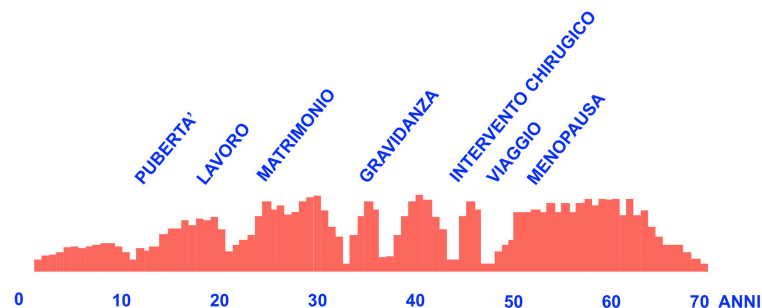
1. Fattori genetici ed ormonali

- **Predisposizione genetica:** ~ 50% dei pazienti ha familiarità; varianti genetiche influenzano la suscettibilità all'emicrania, in particolare quella con aura.
- **Ormoni sessuali:** estrogeni modulano la soglia emicranica, spiegando la maggiore prevalenza nelle donne (2-3 volte più frequenti rispetto agli uomini).
- **Fluttuazioni ormonali:** associati a insorgenza o peggioramento degli attacchi, soprattutto durante ciclo mestruale, gravidanza, menopausa o uso di contraccettivi ormonali.

2. Fattori ambientali e trigger

Stimoli esterni che possono scatenare l'attacco in soggetti predisposti:

- Stress fisico e psicologico
- Alterazioni del sonno (deprivazione o eccesso)
- Alimentazione (saltare pasti, consumo di alcol, cibi specifici come vino rosso, formaggi stagionati, cioccolato)
- Stimoli sensoriali intensi (luci lampeggianti, rumori forti, odori)
- Cambiamenti climatici e variazioni meteorologiche
- Fumo e esposizione a fumo passivo
- Traumi cranici o disfunzioni muscolo-scheletriche (es. articolazione temporo-mandibolare)



Fattori ed elementi implicati nell'eziopatogenesi dell'emicrania 2/2

3. Sistema Trigemino-Vascolare (STV) e Neurotrasmettitori

- **Attivazione del sistema trigeminale:** stimoli scatenanti inducono iperattività del nervo trigemino, con rilascio di neuropeptidi (es. CGRP) che causano infiammazione e vasodilatazione dolorosa dei vasi cranici.
- **Ruolo della serotonina:**
 - Modula l'attività del sistema trigeminale e la percezione del dolore.
 - Livelli ridotti di serotonina aumentano la sensibilità agli stimoli scatenanti, facilitando l'insorgenza dell'attacco.

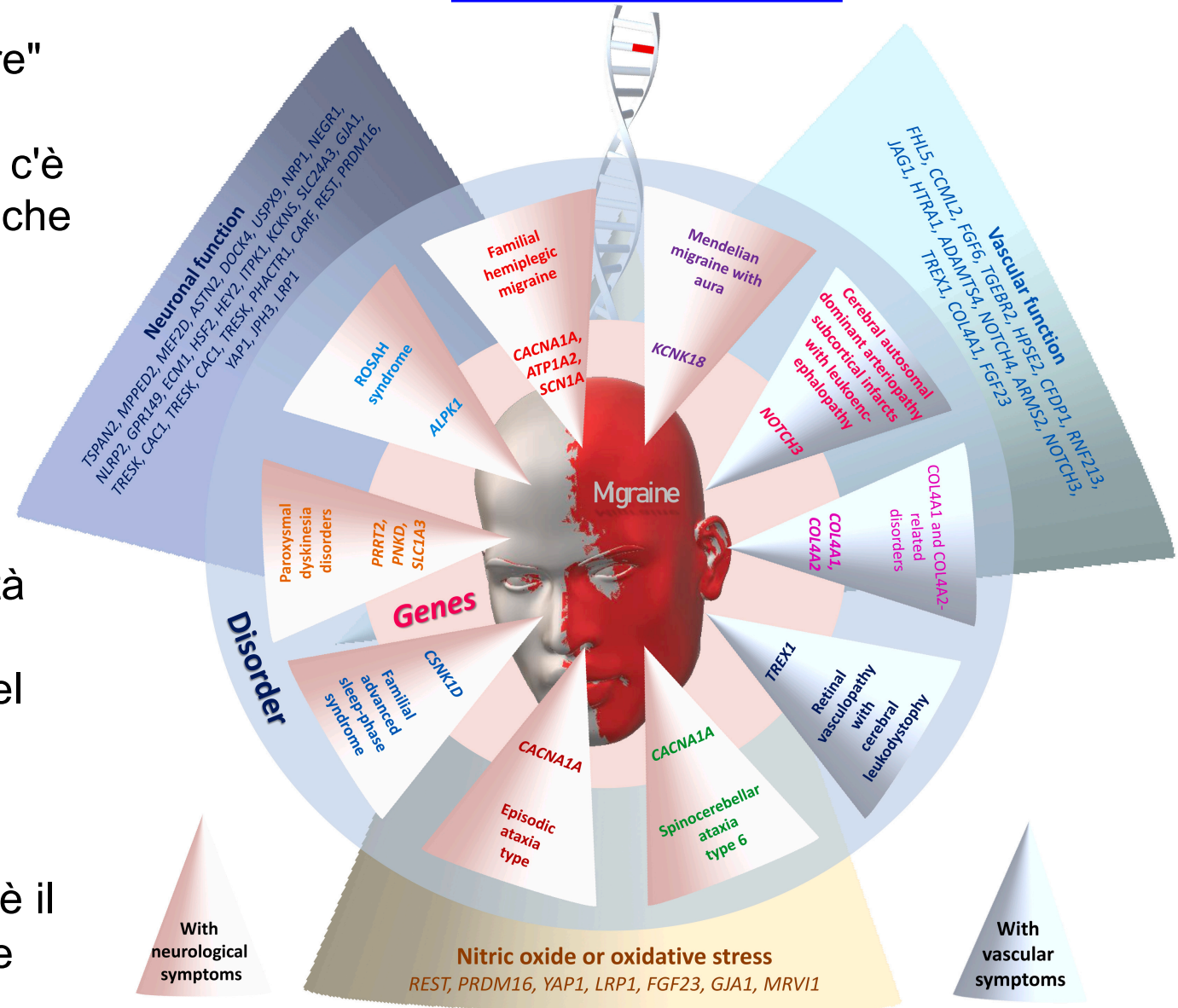
4. Altri meccanismi fisiopatologici

- **Ipereccitabilità corticale** e fenomeno della *cortical spreading depression* (CSD), associata all'aura.
- Alterazioni nei nuclei del tronco encefalico coinvolti nel controllo del dolore.
- Interazione complessa tra componenti neurologiche, vascolari e infiammatorie.

Genetica

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

- ❖ Emicrania 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'emicrania =>>> probabilità che nella maggior parte dei casi è il risultato dell'interazione tra **più geni e fattori epigenetici**



Quattro 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

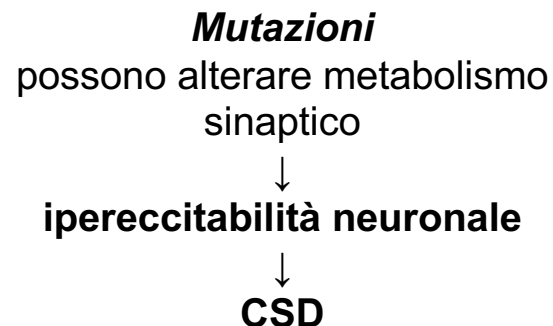
Mutazioni del gene **ATP1A2** (cr. 1q21-23) che codifica per la subunità α_2 della Na^+/K^+ ATPasi.

FHM3

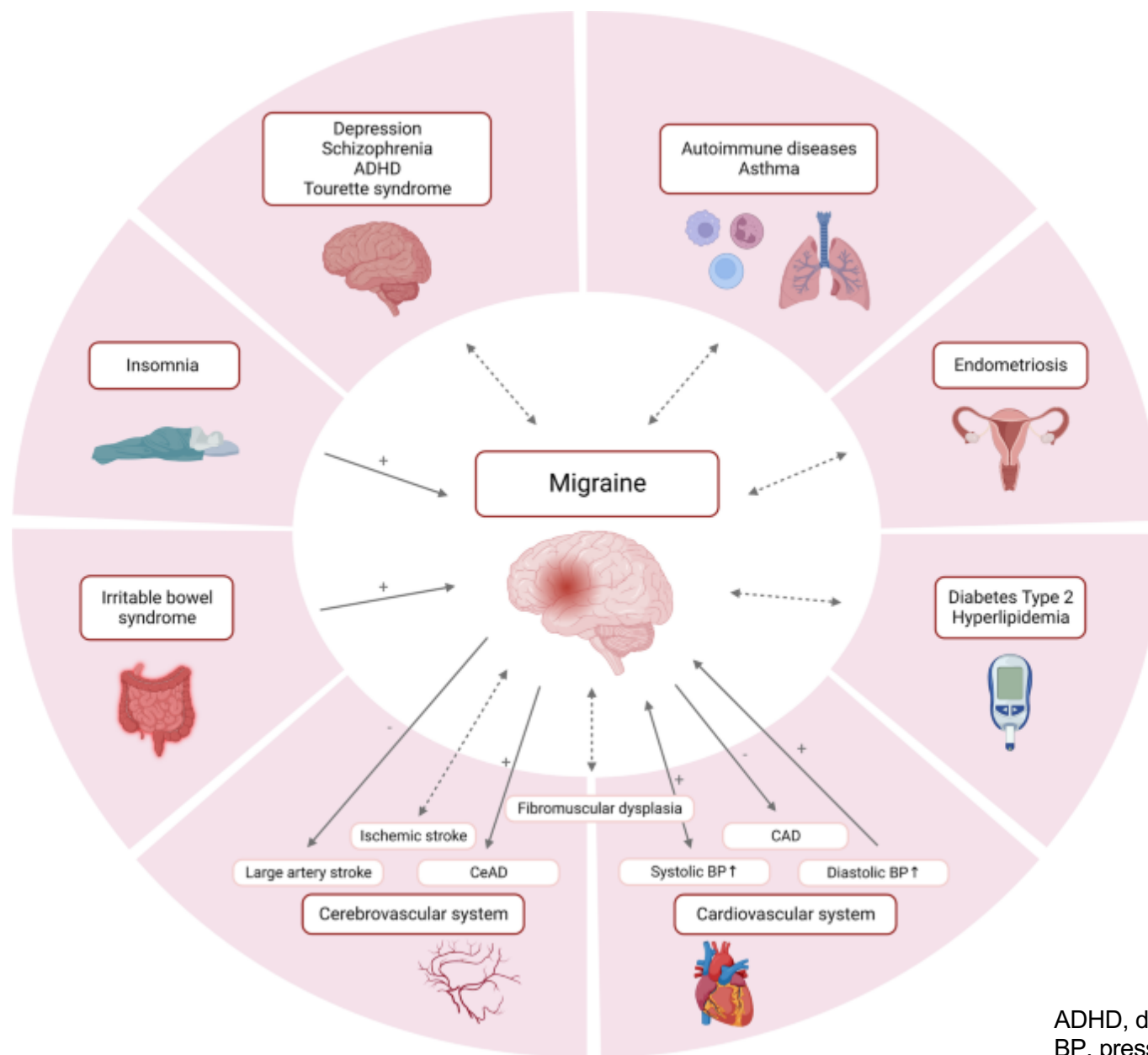
Mutazioni gene **SCN1A** (cr. 2q24) che codifica per la subunità α_1 del canale voltaggio dipendente del Na^+ espresso nei neuroni corticali

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;

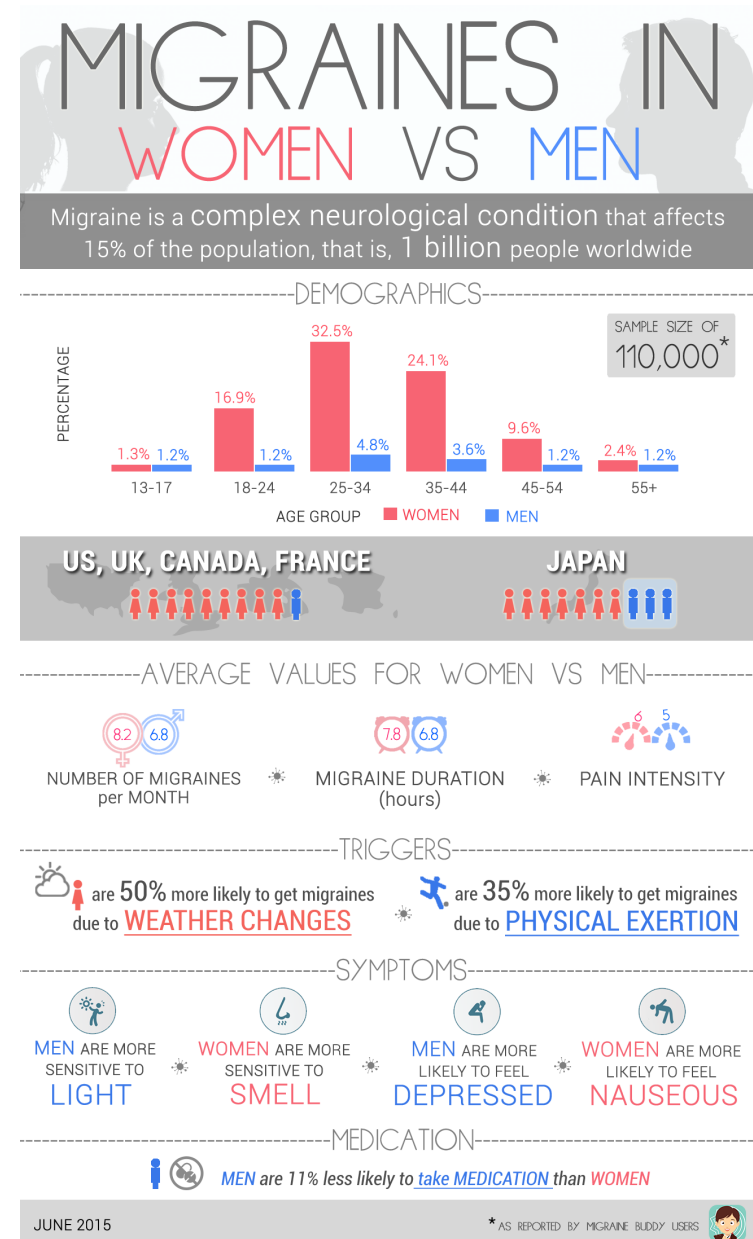
- : la "responsabilità" verso una malattia diminuisce il rischio per la comorbidità

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

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.



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.

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

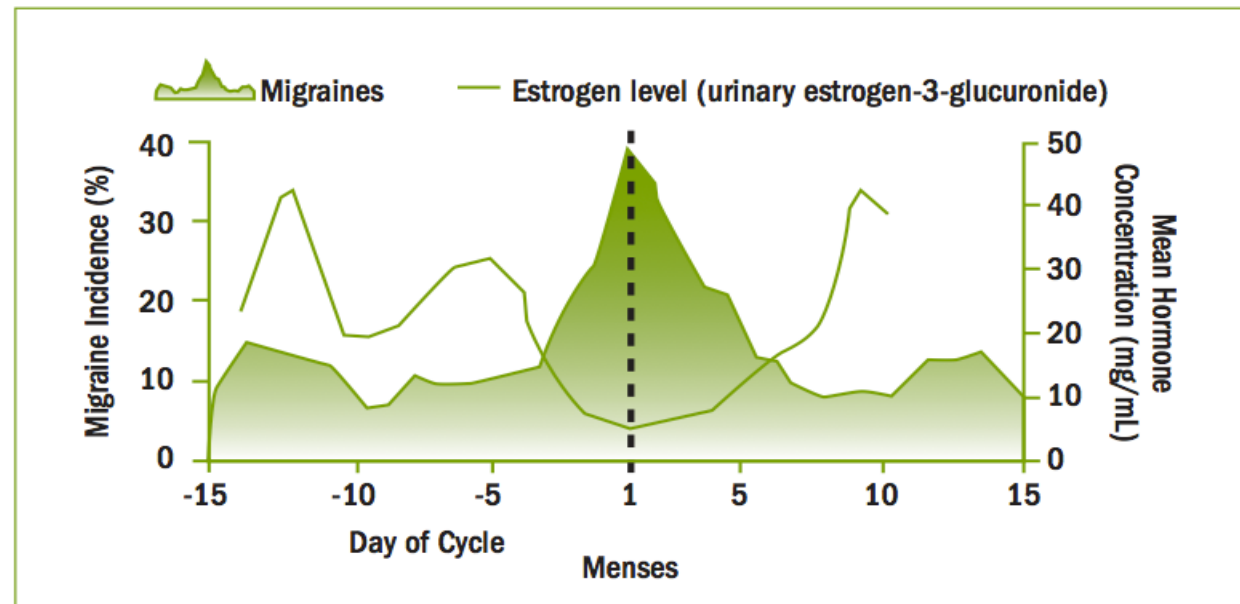


Figure 4. The relationship of estrogen level to migraine prevalence during the menstrual cycle. Study examined estrogen and progesterone metabolites with occurrence of migraine in 38 women who had a diagnosis of menstrual migraine. All participants had regular menses and were not taking oral contraception.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

Emicrania & Estrogeni: meccanismi (1/2)

Effetti sui neurotrasmettitori

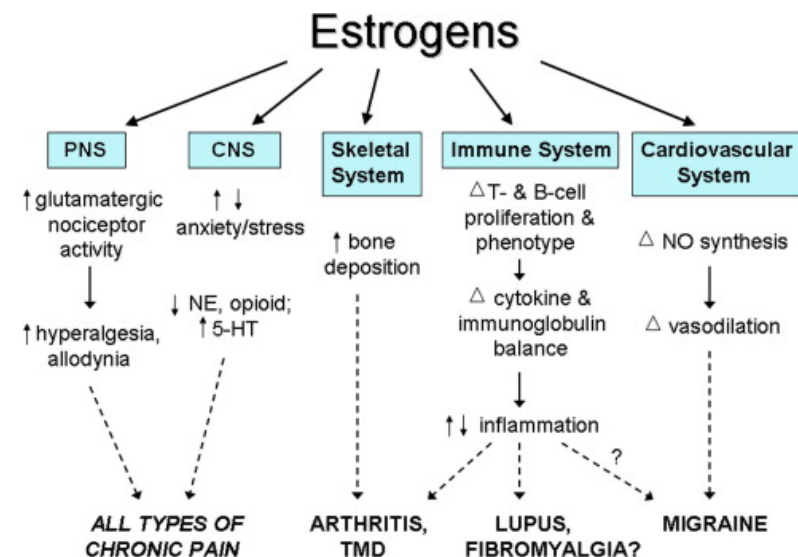
- **Serotonina:** estrogeni influenzano i livelli di serotonina. **Alti livelli di estrogeni sono associati a un aumento della disponibilità di serotonina.**
- **Recettori della Serotonina:** estrogeni modulano l'espressione e la sensibilità dei recettori della serotonina nel cervello, influenzando la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

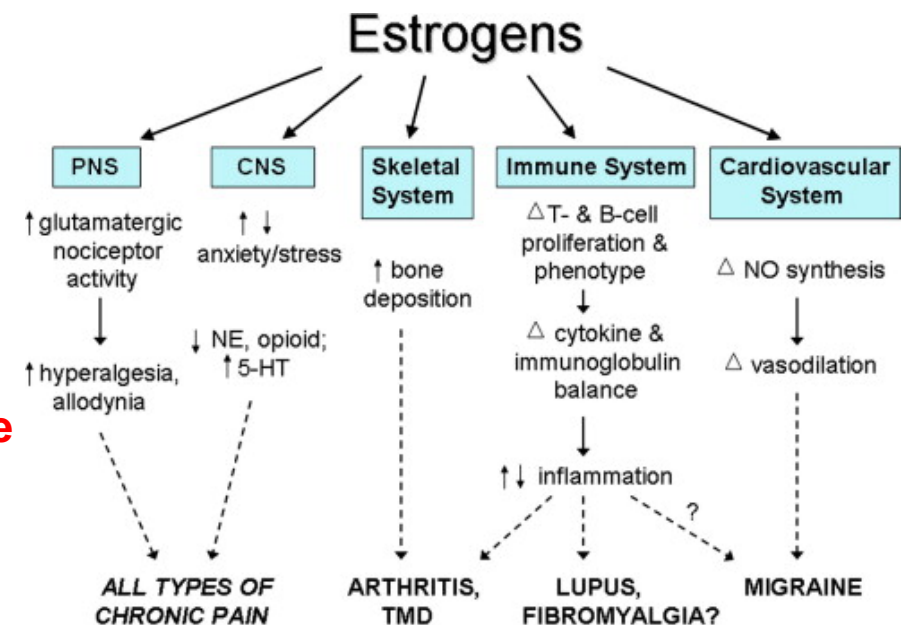
Emicrania & Estrogeni: meccanismi (2/2)

Inflammation e sensibilizzazione

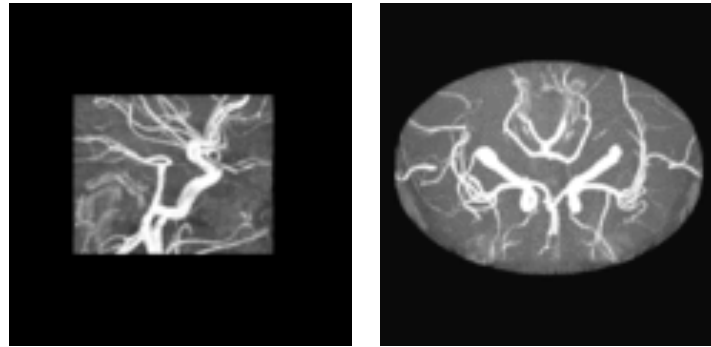
- **Inflammation neurogenica:** ES possono influenzare i processi infiammatori nel sistema nervoso centrale e periferico, modulando la liberazione di neuropeptidi infiammatori come il CGRP (peptide correlato al gene della calcitonina).
- **Sensibilizzazione centrale:** fluttuazioni degli estrogeni possono 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'infiammazione, fattori implicati nell'emicrania.



SEROTONINA & Eemicrania



Serotonina & Emicrania

1. Cos'è la serotonina?

- Neurotrasmettitore prodotto nel SNC, tratto gastrointestinale e piastrine.
- Regola umore, percezione del dolore, tono vascolare e funzioni cognitive.

2. Alterazioni nei livelli di serotonina durante l'emicrania

- Durante l'attacco emicranico si osserva una **riduzione dei livelli di serotonina** nel SNC e nelle piastrine.
- Questa diminuzione provoca:
 - **Vasodilatazione cerebrale** e infiammazione neurogenica.
 - **Sensibilizzazione del sistema trigemino-vascolare**, con aumento della percezione dolorosa.
 - Riduzione della soglia del dolore, facilitando l'insorgenza e la gravità degli attacchi.

3. Meccanismi d'azione della serotonina nell'emicrania

- Serotonina modula il dolore attraverso recettori specifici, in particolare i **recettori 5-HT1A e 5-HT1D**.
- Attivazione di questi recettori induce:
 - **Vasocostrizione selettiva** dei vasi cranici dilatati.
 - **Inibizione del rilascio di neuropeptidi pro-infiammatori** (es. CGRP) dal sistema trigeminale.
 - Effetto analgesico centrale tramite vie discendenti.

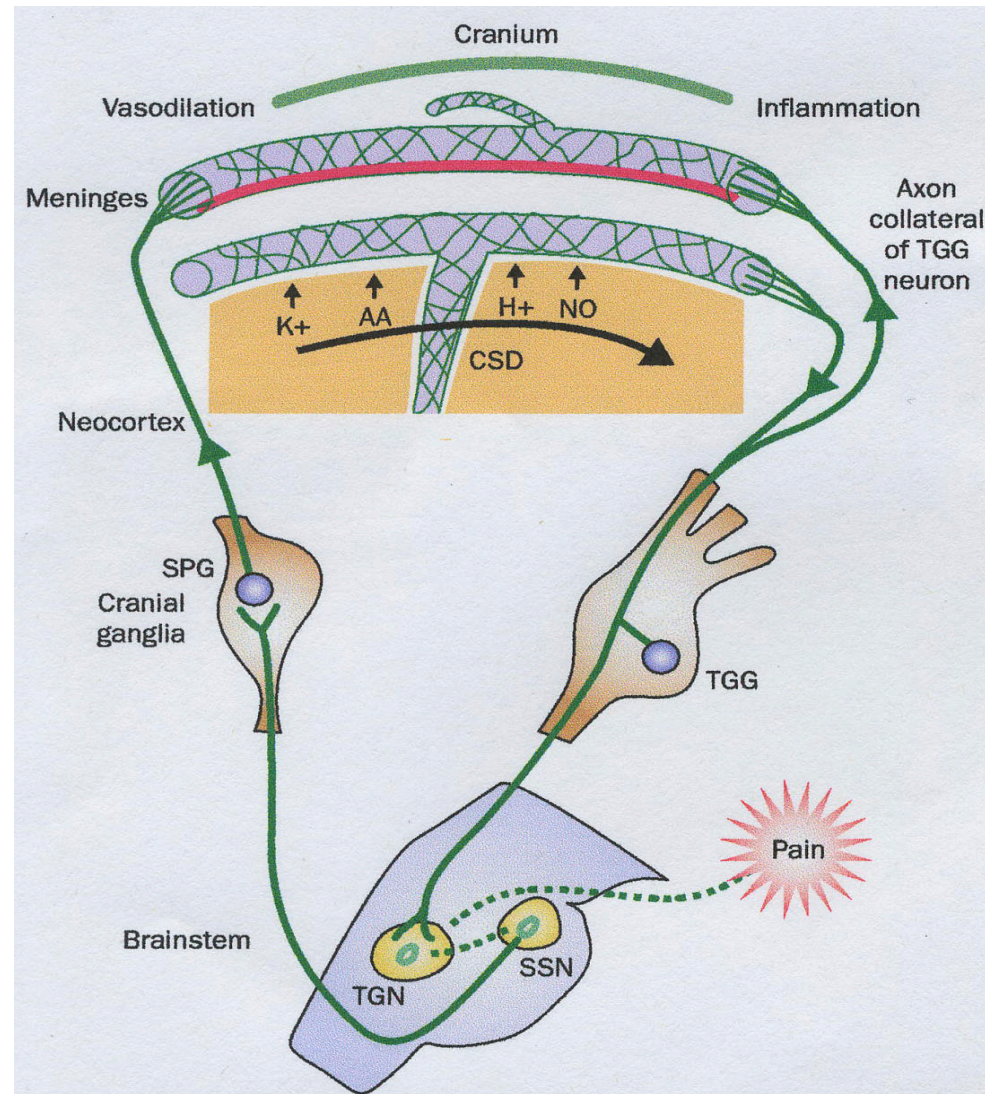


Relazione serotonina – emicrania:
è complessa

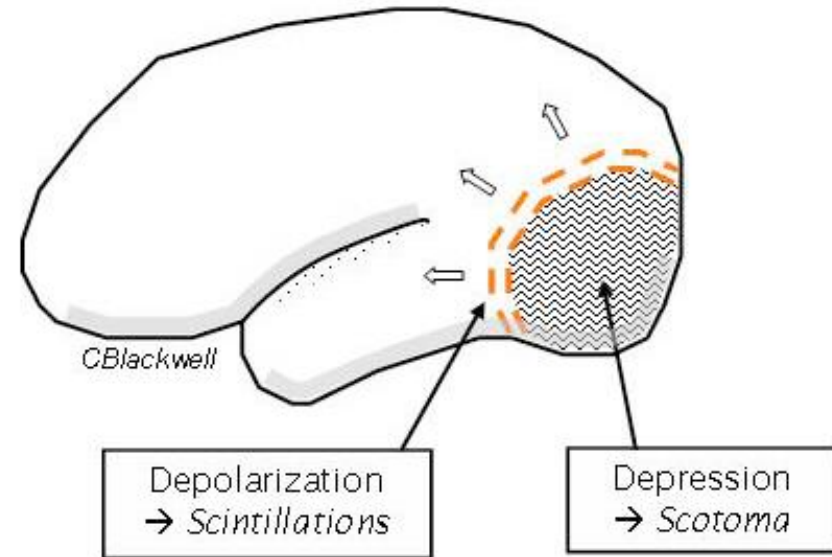
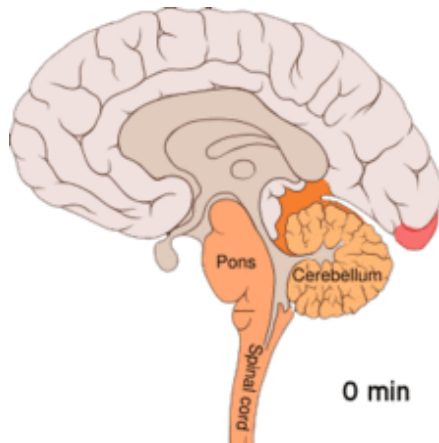
=> Non tutti i pazienti con emicrania mostrano gli stessi livelli o gli stessi schemi di alterazione della serotonina.

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

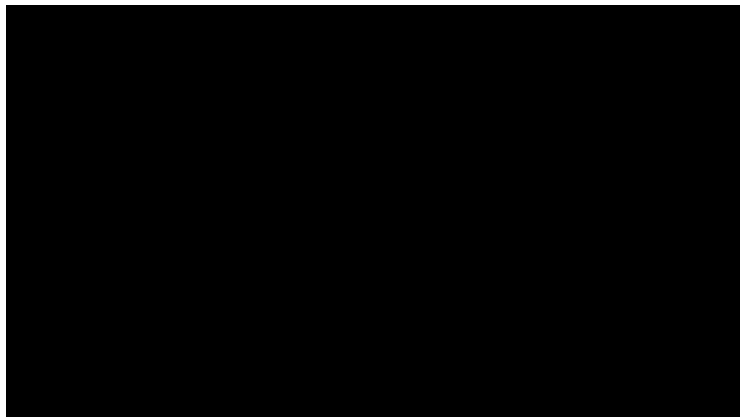
Cortical spreading depression (CSD)



Cortical Spreading Depression



<https://youtu.be/wMX7GwdTUV0>



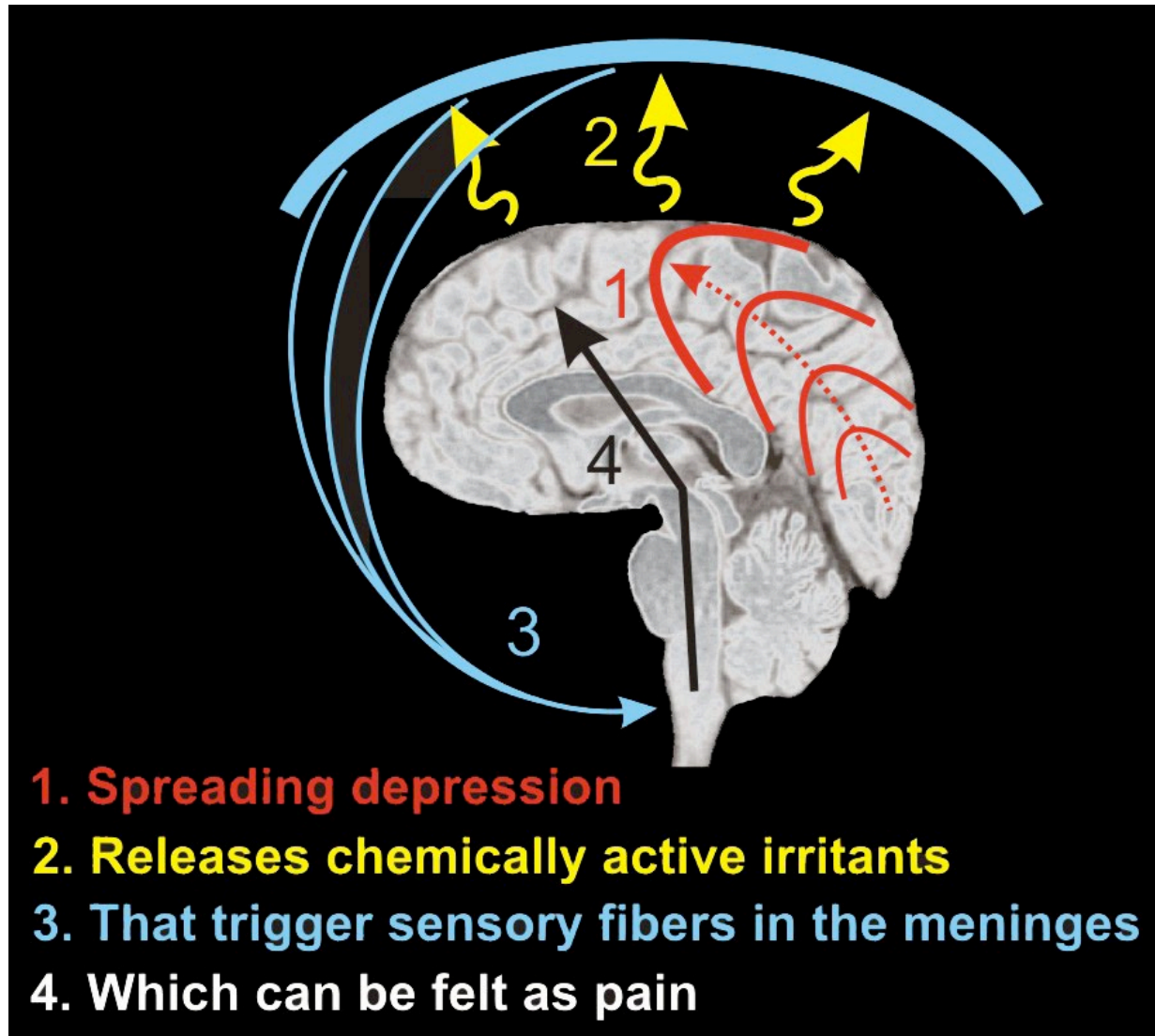
Cortical spreading depression (CSD)

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

Eventi innescati dalla CSD



Aura emicranica e Cortical Spreading Depression

- **CSD**: onda di **depolarizzazione** che si propaga lentamente (2–5 mm/min) sulla c. cerebrale.
- Seguita da una fase di **iperpolarizzazione** con silenziamento neuronale.

⚡ FASE DI SCINTILLIO (SINTOMI POSITIVI)

Corrisponde alla fase iniziale di depolarizzazione

- Attività neuronale transitoriamente **aumentata**
- Percezione di luci, zig-zag, scintillii visivi (fosfeni)
- Propagazione a partenza dalla **corteccia occipitale**

● FASE DI SCOTOMA (SINTOMI NEGATIVI)

Corrisponde alla fase successiva di depressione dell'attività neuronale

- Transitoria **incapacità della corteccia di rispondere a stimoli**
- Comparsa di aree cieche (scotomi) o riduzione del campo visivo
- Legata a **ipoperfusione locale post-CSD**

Diffusione della CSD e Aura

- I sintomi si spostano in modo **centrifugo** dalla corteccia visiva occipitale verso regioni anteriori.
- La velocità di propagazione della CSD **corrisponde** a quella dell'aura visiva (~3 mm/min).



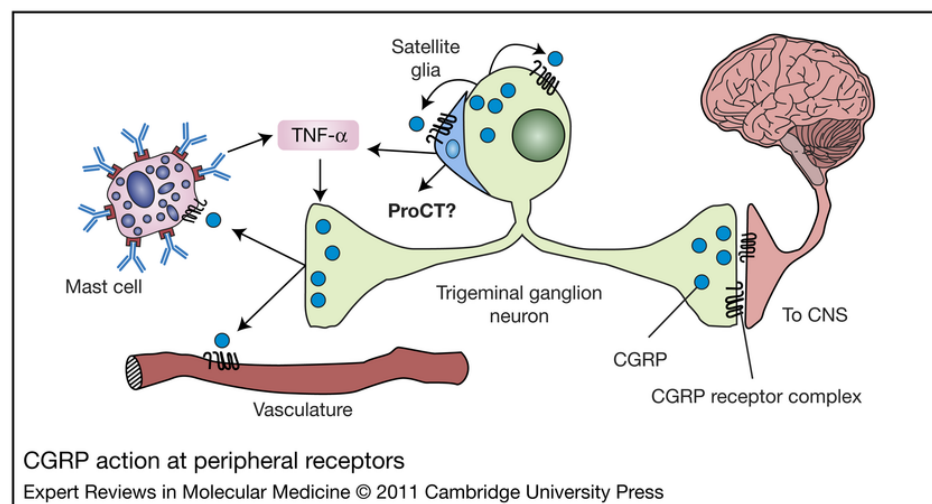
Fase depolarizzazione:
scintillio



Fase depressione:
scotoma

Mediatori

Mediatore	Origine cellulare	Ruolo	Azione principale
CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide)	Neuroni sensitivi del ganglio trigeminale (fibre C)	Fondamentale	Potente vasodilatatore; attiva e sensibilizza il sistema trigemino-vascolare
Sostanza P	Neuroni sensitivi (fibre C)	Importante	Aumenta la permeabilità vascolare; facilita l'infiammazione neurogenica
Neurochinina A	Neuroni sensitivi (fibre C)	Co-mediatore	Contribuisce alla vasodilatazione e all'infiammazione neurogenica
PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide)	Neuroni del sistema nervoso autonomo e sensitivi	Emergente rilevante	Vasodilatatore; attiva vie correlate al dolore emicranico
VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)	Neuroni parasimpatici (soprattutto ganglio sfenopalatino)	Supporto	Vasodilatatore; coinvolto nella regolazione del flusso ematico cranico



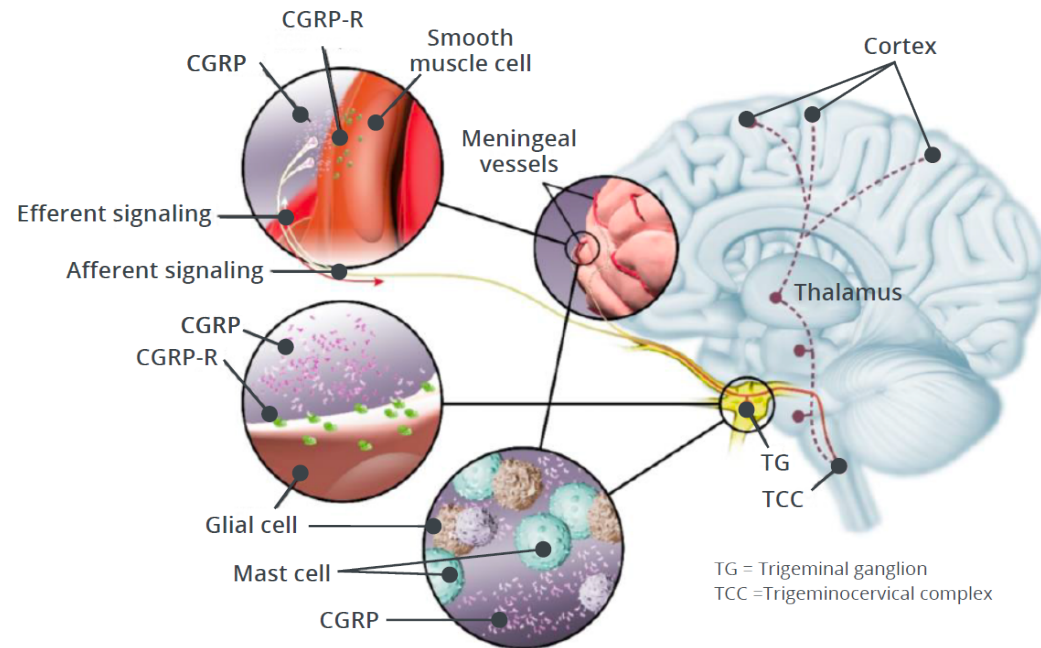
CSD e rilascio dei mediatori: Cronologia

Fase della CSD	Evento neuronale/vascolare	Mediatori principali rilasciati	Effetto
Depolarizzazione iniziale (fase scintillio)	Massiva attivazione neuronale e ionica	- Inizio rilascio PACAP - Inizio rilascio VIP	Prima vasodilatazione cerebrale locale (iperemia)
Onda di depressione neuronale (fase scotoma)	Silenziamento neuronale + ipoperfusione	- Attivazione delle fibre nocicettive meningeali	Pre-attivazione STV
Attivazione meningeale (post-depressione)	Stimolazione delle terminazioni nocicettive meningei	- Rilascio di CGRP - Rilascio di Sostanza P - Rilascio di Neurochinina A	Vasodilatazione meningeale Infiammazione neurogenica Inizio del dolore emicranico
Sensibilizzazione trigeminale (fase dolore)	Amplificazione del segnale nocicettivo	- Maggior rilascio CGRP (feedback)	

- **PACAP e VIP:** rilasciati precocemente durante la fase di iperattività neuronale (scintillio visivo), contribuiscono alla vasodilatazione cerebrale locale.
- **CGRP, Sostanza P e Neurochinina A:** coinvolti successivamente, durante e dopo la depressione corticale, attivano le fibre nocicettive meningei, favorendo l'infiammazione neurogenica e l'insorgenza del dolore emicranico.
- **CGRP:** suo rilascio prolungato può portare alla sensibilizzazione del sistema trigeminale, contribuendo alla cronicizzazione del dolore se non adeguatamente trattato.

CGRP

- **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



CSD & Serotonina

1. Serotonina (5-HT): ruolo fisiologico

- Neurotrasmettitore chiave nella modulazione del dolore e della trasmissione neuronale.
- Regola il tono vascolare cerebrale e la soglia di attivazione neuronale.

2. Alterazioni dei livelli di serotonina nell'emicrania

- Durante l'attacco emicranico, si osserva una riduzione dei livelli di serotonina nel SNC.
- **Bassi livelli di serotonina → aumento eccitabilità corticale e sensibilità ai trigger emicranici**

3. Collegamento tra serotonina e CSD

- **Riduzione della serotonina => abbassa la soglia per innesco della CSD** (facilita l'insorgenza)
- CSD, una volta avviata, contribuisce all'attivazione dei circuiti del dolore e al rilascio di neuropeptidi che amplificano la crisi emicranica

Alterazione serotonina	Effetto su CSD & Emicrania
	↑ Eccitabilità corticale
	↓ Soglia per CSD
↓ Serotonina	↑ Facilità di insorgenza dell'aura
	Attivazione sistema trigemino-vascolare
	Sviluppo e mantenimento del dolore

**FINAL
TAKE HOME MESSAGE**

Il cervello non "sente" dolore

- Il cervello **non ha nocicettori**.
- Non è in grado di rilevare danni o stimoli dolorosi al suo interno.
- Manca la capacità di "sentire" il dolore come lo farebbero altri organi.

Cervello non sente dolore, ma...

- **Meningi, vasi meningei e seni venosi** sono **riccamente innervati** da fibre **nocicettive** (dolorifiche).
- Queste fibre derivano dal **ganglio trigeminale** (neuroni sensitivi di I° ordine).

Attivazione del Sistema Trigemino-Vascolare (STV)

1. **Stimoli esterni o interni** (stress, CSD, alterazioni vascolari) attivano le **fibre C e Aδ**.
2. **Rilascio di mediatori**:
 - **PACAP, VIP** → aumento del flusso ematico
 - **CGRP** → vasodilatazione potente
 - **Sostanza P, Neurochinina A** → infiammazione neurogenica

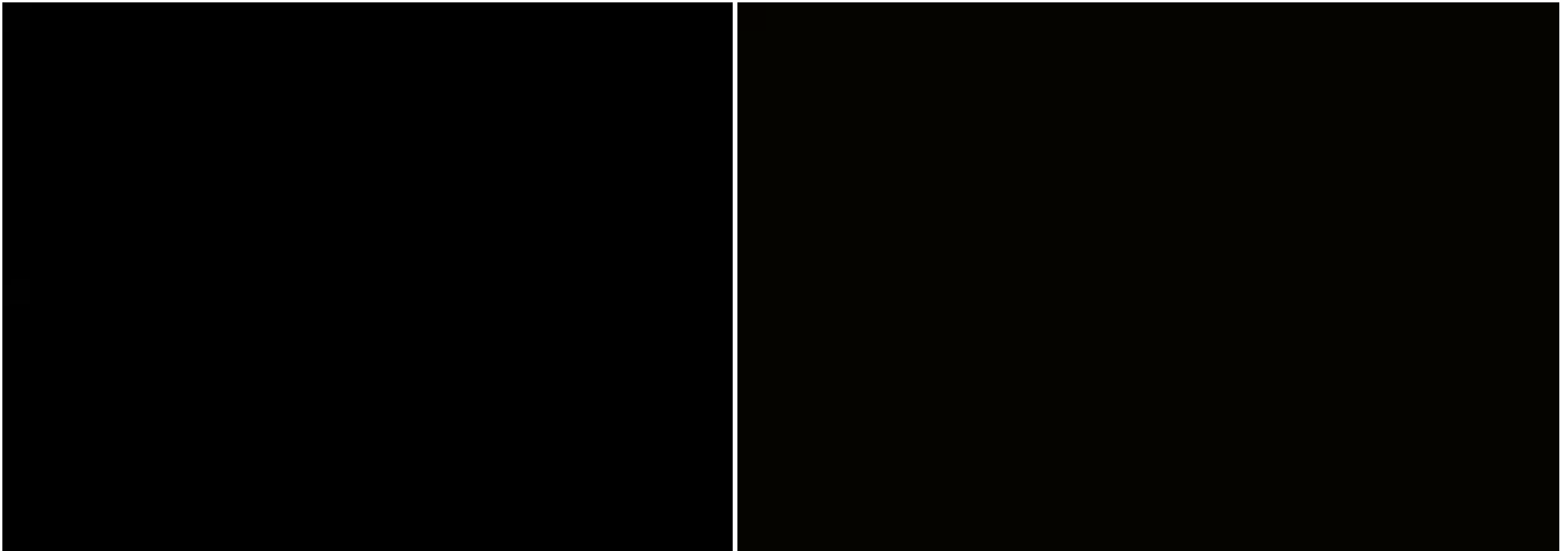
Propagazione del segnale

- Stimolo doloroso → Ganglio trigeminale → Complesso trigemino-cervicale (TCC) → Talamo → Corteccia somatosensoriale
- **Risultato**: percezione del **dolore pulsante** tipico dell'emicrania.

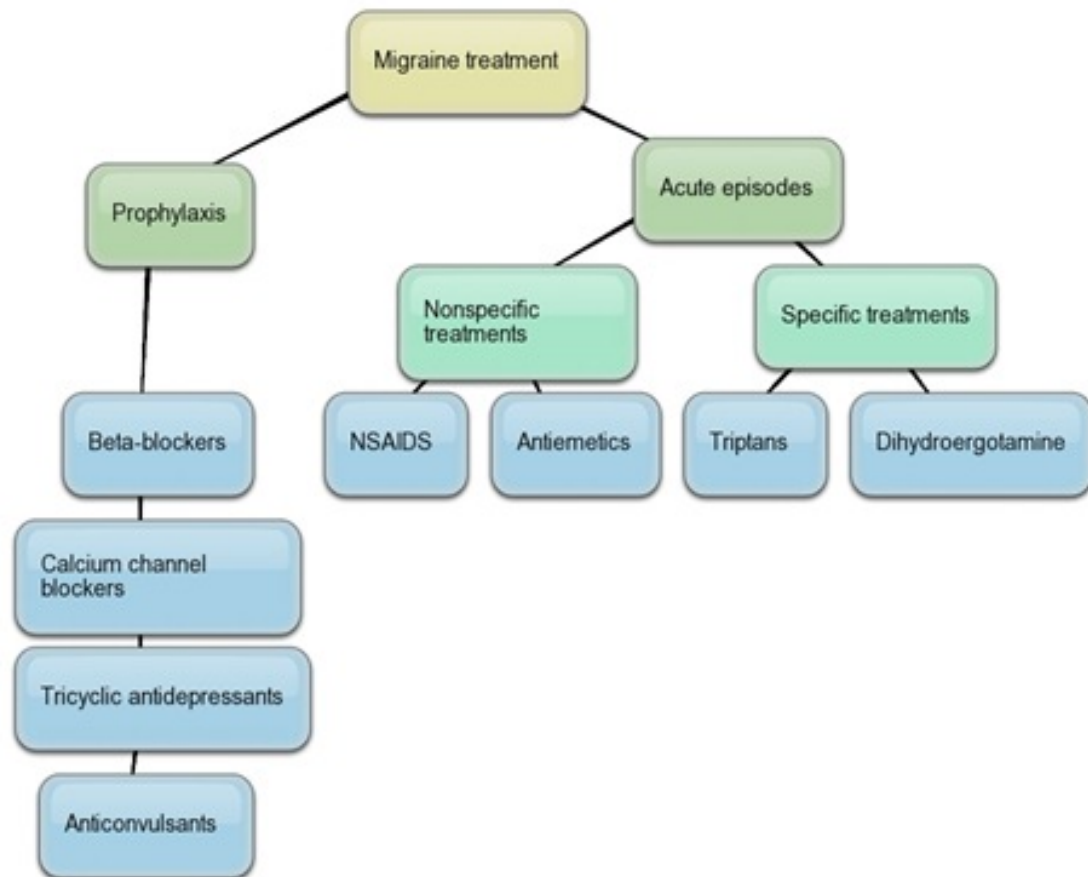
Conclusione

Il **dolore emicranico** non nasce dal cervello, ma dalla **stimolazione infiammatoria delle strutture craniche** innervate dal sistema trigemino-vascolare.

Cortical spreading depression



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.

Gestione farmacologica dell'attacco acuto

- **Obiettivo terapeutico:** Alleviare rapidamente dolore e sintomi associati (es. nausea, fotofobia).

Principali categorie di farmaci

➤ **Analgesici e antinfiammatori non steroidei (FANS)**

- Es. ibuprofene, naprossene, aspirina.
- Indicati per attacchi di lieve-moderata intensità.

➤ **Triptani**

- Es. sumatriptan, rizatriptan, eletriptan.
- Agiscono come **agonisti selettivi dei recettori serotoninergici** (5-HT_{1B/1D}).
- Indicati per attacchi di moderata-grave intensità.

➤ **Derivati dell'ergotamina**

- Es. ergotamina, diidroergotamina.
- Utilizzati meno frequentemente a causa di effetti collaterali.

➤ **Antiemetici**

- Es. metoclopramide, domperidone.
- Utilizzati per trattare nausea e vomito associati all'emicrania.

Considerazioni cliniche

- Iniziare il trattamento al primo segno di attacco.
- Personalizzare la scelta in base alla gravità e alla risposta del paziente.

FANS

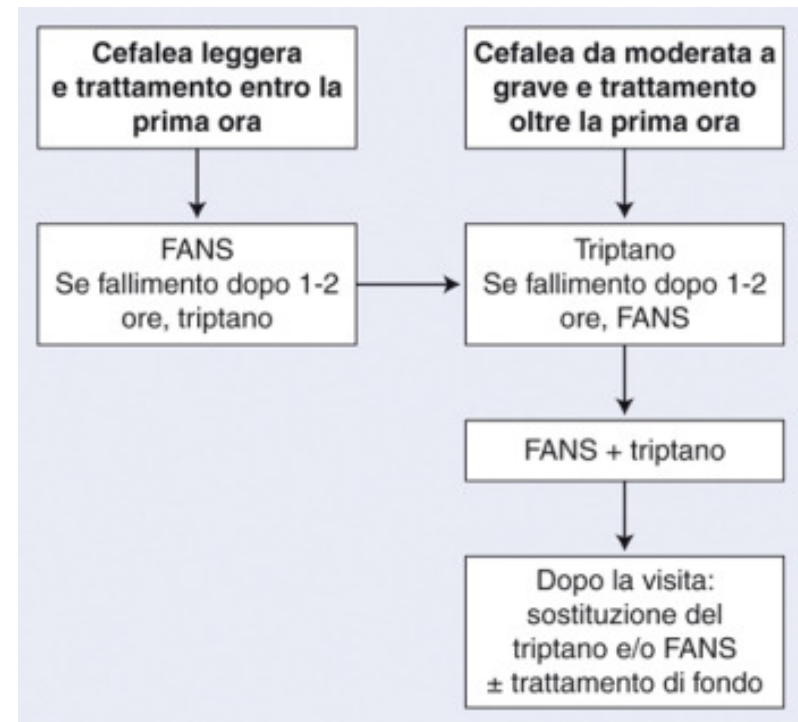
FANS, pur non essendo specifici per l'emicrania, possono essere efficaci nel trattamento di questa condizione grazie a diversi meccanismi d'azione.

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

1. Stimolazione dei recettori della serotonina (5-HT_{1B}/5-HT_{1D})

- L'ergotamina agisce come **agonista parziale** sui recettori 5-HT_{1B}/1D.
- **Effetto**: blocca la trasmissione del dolore a livello del sistema trigemino-vascolare.

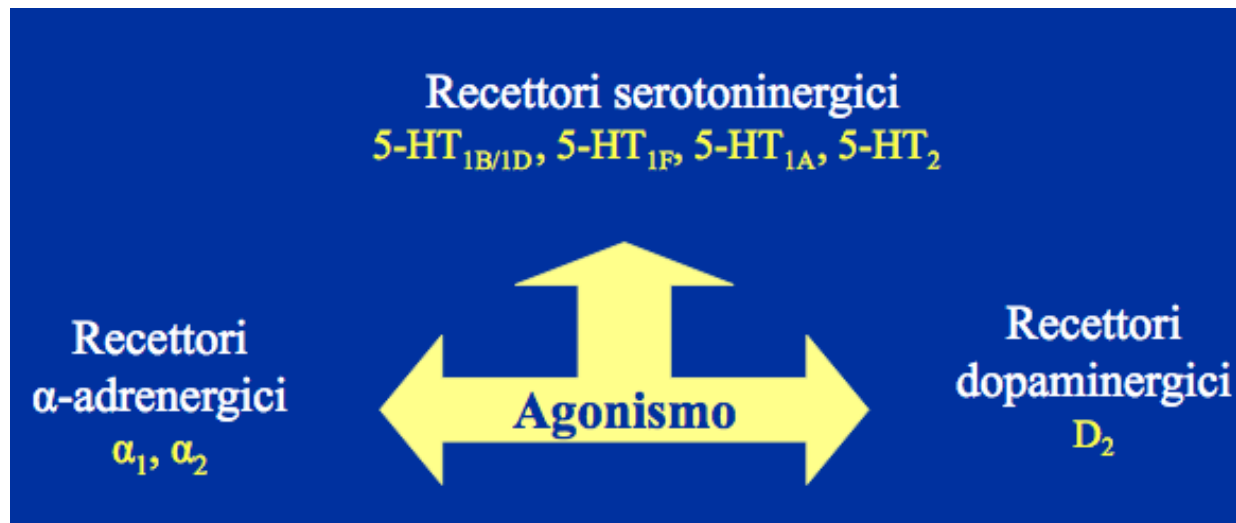
2. Vasocostrizione dei vasi dilatati

- Induce **vasocostrizione** dei vasi sanguigni intracranici dilatati.
- **Effetto**: riduce il flusso ematico anomalo e la pressione locale, alleviando il dolore.

3. Riduzione dell'infiammazione neurogenica

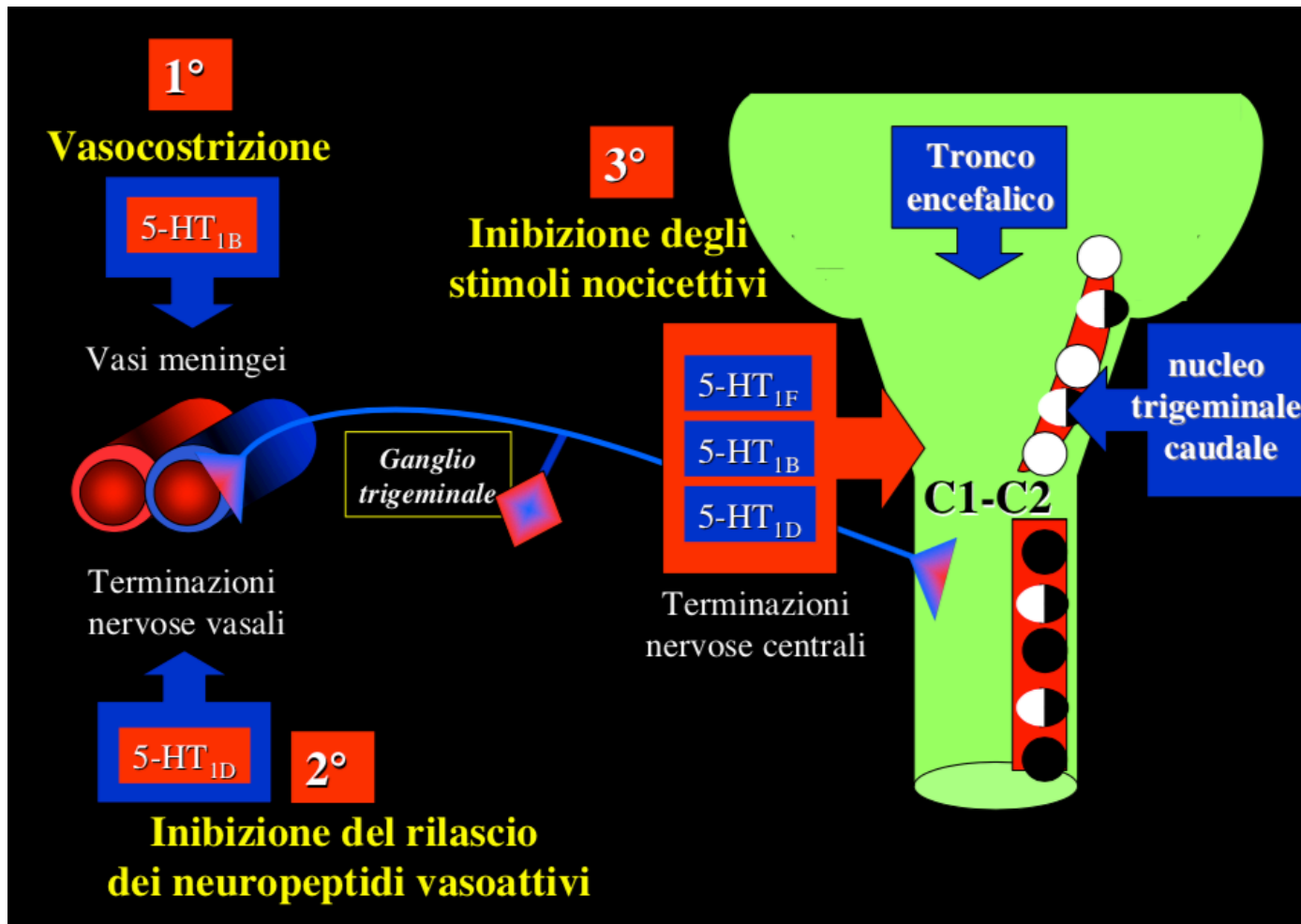
- Inibisce il rilascio di mediatori pro-infiammatori (es. CGRP, sostanza P).
- **Effetto**: diminuisce l'infiammazione dei vasi meningei, limitando l'amplificazione del dolore.

Nota importante: effetti vasocostrittori sistemici impongono **cautela** nell'uso di ergotamina, soprattutto in pazienti con rischio cardiovascolare.



Triptani

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



Triptani

1. Vasocostrizione dei vasi cranici

- **Recettori bersaglio:** **agonisti selettivi dei recettori 5HT_{1B}** sui vasi meningei.
- **Effetto:** vasocostrizione → riduzione del flusso sanguigno anomalo → attenuazione del dolore pulsante.

2. Inibizione del rilascio di mediatori pro-infiammatori

- **Recettori bersaglio:** 5-HT_{1D} sui terminali trigeminali.
- **Effetto:** riduzione del rilascio di **CGRP**, **sostanza P**, **neurochinina A** → limitazione dell'infiammazione neurogenica.

3. Modulazione dell'attività dei neuroni trigeminali

- **Effetto:** diminuzione della trasmissione dei segnali dolorifici dal viso e dal collo al cervello → riduzione della sensibilizzazione trigeminale.

4. Effetti centrali

- **Azione:** modulazione dei circuiti centrali del dolore (es. tronco encefalico).
- **Effetto:** riduzione della percezione del dolore e miglioramento dei sintomi associati.

Note:

- **Triptani sono selettivi** e agiscono **prevalentemente** a livello del sistema trigemino-vascolare, con **minor rischio sistemico** rispetto agli alcaloidi dell'ergot.
- **Non tutti i pazienti rispondono al trattamento (Pain free a 2 ore: 30-40%)**
~30% dei responders presentano recidive della cefalea nelle 24 ore

FARMACI INDICATI PER PROFILASSI

Drug	Initial Dose	Usual Range	Comments
<i>β</i>-Adrenergic Antagonists			
Atenolol ^a (Tenormin)	50 mg/day	50–200 mg/day	Dose short-acting four times a day and long-acting two times a day; available as extended release
Metoprolol ^b (Toprol, Toprol XL)	100 mg/day in divided doses	100–200 mg/day in divided doses	
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	Available as extended release; increase dose after 1 week
Venlafaxine ^a (Effexor, Effexor XR)	37.5 mg/day	75–150 mg/day	
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.

Prevenzione farmacologica dell'emicrania

Obiettivo terapeutico

Ridurre frequenza, durata e intensità degli attacchi

➤ Indicazioni alla profilassi

- 4 attacchi/mese o disabilità significativa.
- Risposta insufficiente ai trattamenti acuti.

Principali classi farmacologiche

1. Beta-bloccanti

- Es. propranololo, metoprololo.
- Riduzione dell'iperattività vascolare.

2. Antidepressivi triciclici

- Es. amitriptilina.
- Azione su neurotrasmettitori implicati nell'emicrania.

3. Antiepilettici

- Es. topiramato, valproato.
- Stabilizzazione dell'attività neuronale anomala.

4. Anticorpi monoclonali anti-CGRP

- Es. erenumab, fremanezumab, galcanezumab.
- Bloccano il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), implicato nella patogenesi dell'emicrania.

5. Tossina botulinica A (per emicrania cronica)

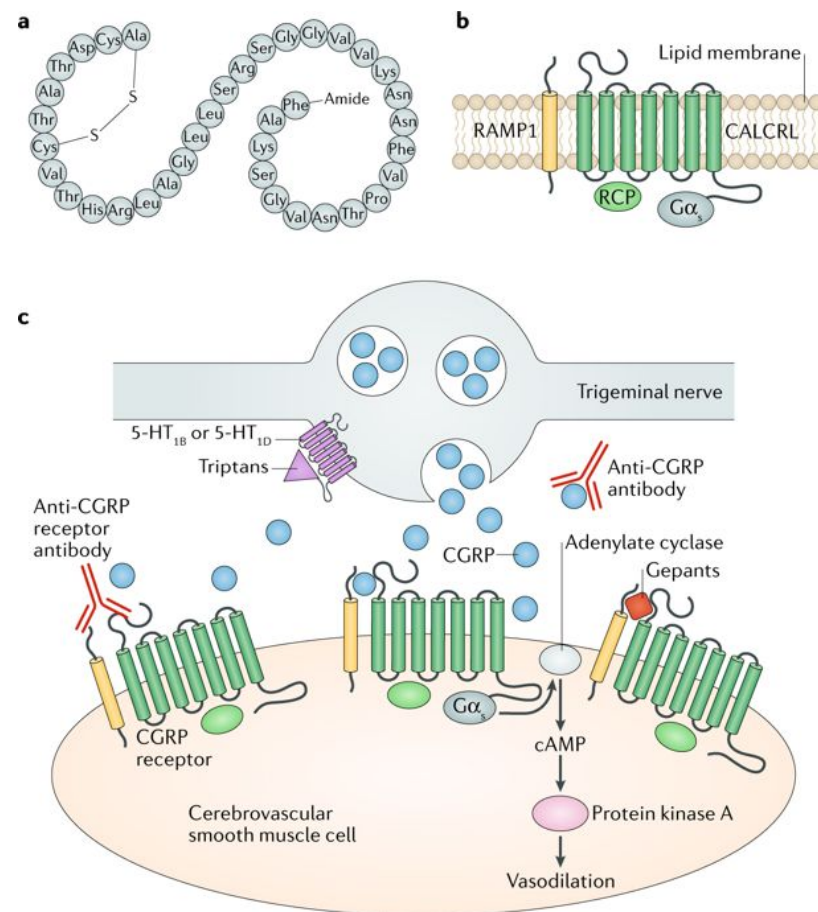
- Indicata per pazienti con ≥ 15 giorni di cefalea/mese.

Inibitori del CGRP nella terapia dell'emicrania 1/2

Classe	Principali farmaci	Meccanismo d'azione	Indicazione	Note
Anticorpi monoclonali	Erenumab	Blocca recettore del CGRP	Profilassi	Somministrazione mensile SC
	Galcanezumab	Blocca il CGRP	Profilassi	Somministrazione mensile SC
	Fremanezumab	Blocca il CGRP	Profilassi	Somministrazione mensile/trimestrale SC
	Eptinezumab	Blocca il CGRP	Profilassi	Somministrazione EV trimestrale
Gepants (piccole molecole)	Rimegepant	Antagonista recettore CGRP	Trattamento acuto e profilassi	Somministrazione orale
	Ubrogepant	Antagonista recettore CGRP	Trattamento acuto	Somministrazione orale
	Atogepant	Antagonista recettore CGRP	Profilassi	Somministrazione orale

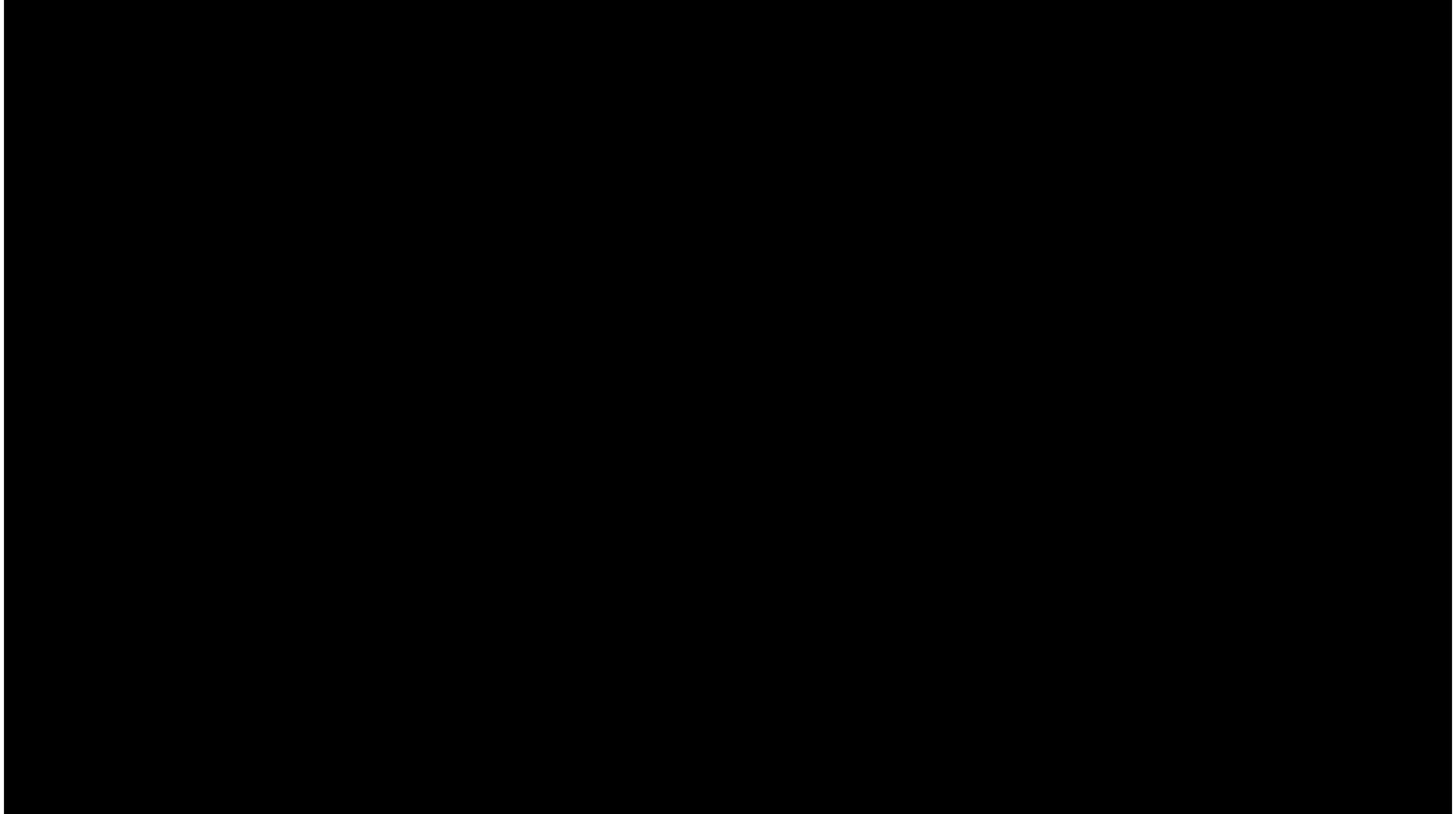
Inibitori del CGRP nella terapia dell'emicrania 2/2

- Inibitori del CGRP rappresentano un'importante innovazione per la prevenzione e il trattamento dell'emicrania.
- Gli anticorpi monoclonali sono indicati principalmente per la profilassi, mentre i gepanti possono essere usati sia per il trattamento acuto sia per la prevenzione.
- **Inibitori del CGRP prevengono l'emicrania agendo perifericamente sul sistema trigemino-vascolare, in particolare nel ganglio di Gasser.**
- **Non è necessario che attraversino la barriera ematoencefalica per essere efficaci nella prevenzione.**
- Questa caratteristica li differenzia da altri farmaci che agiscono a livello centrale e contribuisce al loro profilo di sicurezza



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

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%

- ❖ 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 **emicrania cronica**, cioè come prevenzione e non solo come terapia.

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

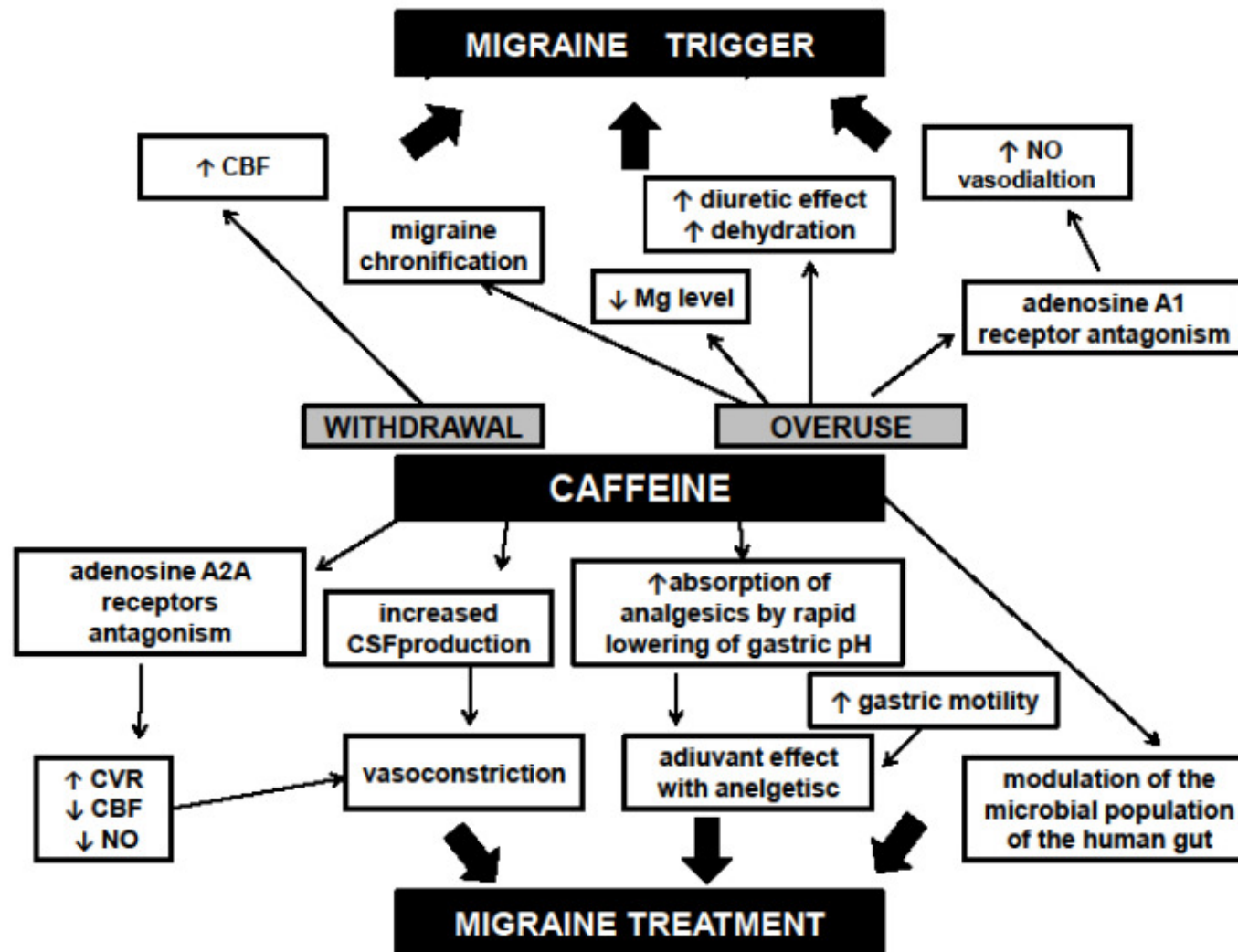
EMICRANIA

<https://youtu.be/t3x1bf38UVA>



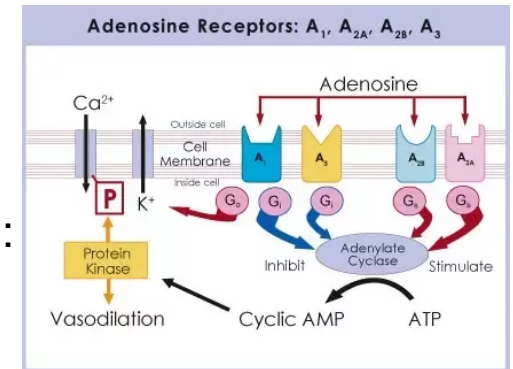
The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment

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 fondamentale nella regolazione di:
 - Flusso sanguigno
 - Neurotrasmissione
 - Modulazione del dolore
- Recentemente riconosciuta come **fattore chiave** nella patogenesi dell'emicrania.

Meccanismi d'azione nell'emicrania

1. Vasodilatazione cerebrale

- **Recettori coinvolti:** A_{2A} sui vasi sanguigni cerebrali.
- **Effetto:** vasodilatazione → aumento del flusso cerebrale → insorgenza di dolore pulsante.

2. Infiammazione neurogena

- **Azione:** attivazione di astrociti e microglia.
- **Effetto:** rilascio di mediatori pro-infiammatori (es. **CGRP**) → amplificazione del dolore.

3. Modulazione della neurotrasmissione

- **Neurotrasmettitori coinvolti:** serotonina, dopamina, glutammato.
- **Effetto:** alterazioni della sensibilità al dolore e aumento dell'eccitabilità neuronale.

Caffeina come terapia per l'emicrania

1. Vasocostrizione cerebrale

- **Meccanismo:** antagonismo dei recettori adenosinici A_2A .
- **Effetto:** vasocostrizione dei vasi cerebrali → riduzione del flusso ematico → attenuazione del dolore pulsante.

2. Modulazione della neurotrasmissione

- **Neurotrasmettitori coinvolti:** aumento di dopamina e noradrenalina.
- **Effetto:** modulazione delle aree cerebrali responsabili della percezione e trasmissione del dolore.

3. Effetto analgesico diretto

- **Meccanismi:** Inibizione della cicloossigenasi (COX) + Modulazione dei canali del calcio.
- **Effetto:** riduzione della sensibilità al dolore indipendentemente dalla vasocostrizione.

4. Potenziamento dell'efficacia farmacologica

- **Effetto:** aumenta l'efficacia di analgesici e triptani.
- **Vantaggio:** riduzione del dosaggio di altri farmaci → minori effetti collaterali.

Nota:

- Caffeina è spesso utilizzata **in combinazione** con analgesici nei trattamenti da banco contro l'emicrania.
- Uso eccessivo può portare a **cefalea da abuso di farmaci**.

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

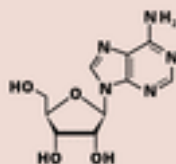


LINEAR PHARMACOKINETICS AT 200-300 MG, NON-LINEAR AT HIGHER DOSES

MECHANISMS OF ACTION

ADENOSINE

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



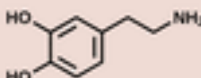
ANALGESIC EFFECTS

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



DOPAMINERGIC EFFECTS

ENHANCES DOPAMINE RELEASE IN THE STRIATUM (POTENTIALLY HELPFUL)



SLEEP DISTURBANCE

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



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)



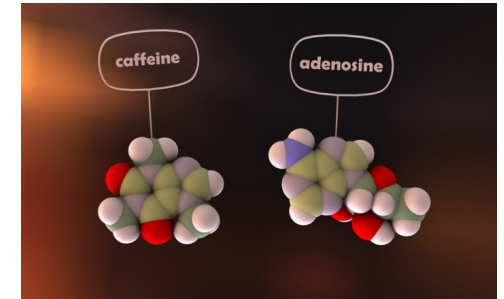
DEHYDRATION

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



Adenosina: **ANTAGONISMO** della caffeina

- **Adenosina e caffeina** = **ANTAGONISTI** : Caffeina “blocca” 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 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.