

Capitolo 4

Emicrania: cenni di fisiopatologia e la terapia

P. Cortelli

Fisiopatologia dell'emicrania senz'aura

L'emicrania è una condizione patologica complessa che potrebbe essere considerata una tendenza ereditaria ad avere cefalea, accompagnata a sintomi vegetativi e ad ipersensibilità a diversi stimoli. Alla base di questa predisposizione potrebbe esserci un'alterazione nei meccanismi centrali di controllo del dolore e delle altre informazioni sensoriali.

La nostra conoscenza sulle strutture craniche che producono il dolore risale al 1963, con gli studi di Wolff. La stimolazione diretta del cervello, dell'ependima, dei plessi corioidei e di buona parte della pia e della dura madre non causa dolore. Il pavimento della fossa cranica anteriore e della fossa cranica posteriore dà origine a dolore, mentre la fossa cranica media è sensibile solo nelle vicinanze dell'arteria cerebrale media. Le strutture dolorifiche più importanti del cervello sono i vasi, particolarmente la porzione prossimale delle arterie cerebrali, le arterie della dura madre, le vene ed i seni venosi. Le strutture ossee del cranio sono insensibili ma il dolore può essere sperimentato per stiramenti del periostio. In condizioni fisiologiche il cervello è un organo insensibile al dolore.

Il mediatore di tutto il dolore cefalico è un plesso nervoso avventiziale di pertinenza del nervo trigemino che innerva i vasi sanguigni piali, durali ed extradurali. Quando vengono attivate, le fibre amieliniche di tipo C trasmettono informazioni nocicettive dai terminali perivascolari attraverso il ganglio trigeminale per proiettare al nucleo caudale del trigemino (NTC) attraverso sinapsi con neuroni di secondo ordine.

Il neurotrasmettitore principale delle fibre C è il glutammato, ma le afferenze primarie contengono nei loro assoni centrali e periferici (meningei) anche la sostanza P, il peptide correlato alla calcitonina (CGRP) e la neurochinina A, così come altri neurotrasmettitori e neuromodulatori.

I neuroni afferenti trigemino-vascolari terminano nel NTC. L'attività di questi neuroni è modulata da proiezioni provenienti da diverse sedi inclusa la corteccia cerebrale. Dal NTC, neuroni di secondo ordine trasmettono informazioni nocicettive a numerose sedi sottocorticali, al cervelletto e al talamo posteriore e mediale. Proiezioni trigeminali dalla porzione rostrale del tronco trasmettono informazioni nocicettive ad altre aree del cervello (ad es. aree limbiche) coinvolte nella risposta emozionale e vegetativa al dolore.

Negli ultimi anni vi è stato un proliferare di studi sull'origine dell'emicrania, tuttavia non si è ancora giunti ad un modello fisiopatogenetico univoco.

Quattro teorie principali sono state proposte negli anni per la fisiopatogenesi dell'emicrania: teoria periferica o vasogenica, teoria trigemino-vascolare o dell'infiammazione sterile neurogenica, teoria centrale o neurogenica ed infine una teoria unificante.

Teoria periferica o vascolare

Proposta nel XVII secolo da Willis e ripresa negli anni '30 da Wolff, si basava sull'ipotesi che la causa dell'emicrania fosse un'alterazione dell'attività dei vasi cerebrali che, con un meccanismo di costrizione-dilatazione, produceva il classico dolore pulsante dell'emicrania. Oltre all'aspetto clinico, a supporto di questa teoria veniva riportato l'effetto positivo sul dolore dell'ergotamina, noto farmaco ad azione vasocostrittiva.

Teoria trigemino-vascolare

Moskowitz nel 1984, attraverso una serie di eleganti esperimenti in modelli animali, ha dimostrato che il dolore emicranico può essere spiegato da una forma di infiammazione neurogena sterile. Secondo questa teoria, la stimolazione antidromica delle fibre C trigeminali darebbe luogo al rilascio di sostanza P, CGRP e neurochinina A. Questi neuropeptidi inducono edema tissutale con conseguente infiammazione sterile. Questo fenomeno può essere bloccato dagli alcaloidi dell'ergot, dall'indometacina, dall'ASA e dagli agonisti dei recettori 5HT1 della serotonina [1, 2].

Gli eventi che sottendono l'infiammazione sterile si verificano sia nella dura madre che nei tessuti extracranici la cui vascolarizzazione riceve fibre trigeminali. Fenomeni analoghi a quelli descritti nel ratto si verificano anche durante attacchi spontanei di emicrania come dimostrato dalla presenza di edema palpebrale, arrossamento cutaneo e incremento del CGRP nel sangue venoso prelevato dalla vena giugulare.

Teoria centrale

Diversi studi identificano la suscettibilità all'emicrania in una condizione di alterata eccitabilità neuronale cerebrale. Per spiegare questo stato di ipereccitabilità sono state invocate diverse ipotesi tra cui una disfunzione dei canali del calcio, un difetto energetico mitocondriale o una riduzione dei livelli di magnesio, col risultato finale di incrementare l'attività elettrica cellulare a fronte di stimoli di per se non attivanti [3].

Su questo terreno di predisposizione intervengono i fattori precipitanti o favorenti, quali le fluttuazioni ormonali, i fattori psicosociali, il ritmo sonno-veglia, sostanze vasoattive ecc., che innescano le modificazioni che sono alla base del meccanismo patogenetico della crisi emicranica.

Teoria unificante

Oggi l'emicrania è considerata una patologia poligenica e multifattoriale, alla cui patogenesi concorrono fattori sia ambientali che genetici. Probabilmente molti geni diversi potrebbero essere coinvolti ed interagire tra loro generando la peculiarità del cosiddetto cervello emicranico. La teoria unificante ipotizza che l'emicrania rappresenti una successione di eventi a partenza dalle aree posteriori del cervello, caratterizzati da una scarica elettrica che tende poi a diffondersi in altre

zone cerebrali fra cui il tronco encefalico ed il sistema trigemino-vascolare. Questi eventi scatenano processi biochimici cerebrali che producono alterazioni piastriniche, modificazioni del diametro vasale e rilascio di sostanze algogene [4, 5].

Altri aspetti del meccanismo patogenetico

Qual è il ruolo del nucleo caudale del trigemino (NTC)?

A seguito di stimolazioni di questo nucleo si osserva l'aumento di sintesi di *c-fos* e di *firing* cellulare. *C-fos* è una proteina che regola la trascrizione di geni ed ha un ruolo molto importante nelle alterazioni cellulari a lungo termine. L'alterazione di questa proteina aumenta nelle cellule dove terminano le fibre C e dove proiettano fibre spino-talamiche. Il NTC potrebbe rappresentare il generatore centrale dell'attacco emicranico.

L'importanza dei meccanismi tronco-encefalici nella patogenesi dell'attacco emicranico è stata dimostrata nel 1995 con studi PET in corso di attacchi spontanei in cui è stata osservata l'attivazione controlaterale alla sede del dolore del grigio periacqueduttale (PAG) e del *locus coeruleus* (LC). Questi nuclei determinano le alterazioni nella regolazione neurovascolare e neurovegetativa, spiegando così molti sintomi dell'attacco emicranico [6]. Un ruolo molto importante nella fisiopatologia dell'emicrania è svolto dalla serotonina e dai suoi recettori. Modificazioni nel contenuto di serotonina nelle piastrine possono riflettere simili cambiamenti anche a livello neuronale. Sono conosciute sette classi di recettori serotoninergici, però nell'emicrania sono importanti solo i recettori 5HT_{2B-2C} e i 5HT_{1B-1D}. Le evidenze farmacologiche suggeriscono che l'emicrania sia dovuta ad un'ipersensibilità dei recettori 5-HT_{2B-2C}, come dimostrato dagli studi con *m-chlorophenylpiperazina* (mCPP), un agonista 5 HT_{2B-2C} che può indurre attacchi emicranici. È stato ipotizzato che il meccanismo mCPP/emicrania sia attribuibile alla stimolazione dei recettori endoteliali 5HT_{2B}, che esita nella liberazione di ossido nitrico (NO). Diversi farmaci preventivi (pizotifene, ciproheptadina e metisergide) antagonizzano questi recettori. D'altro canto, l'attivazione dei recettori 5HT_{1B-1D} (triptani, ergotamina) induce una vasocostrizione, blocco dell'infiammazione neurogenica e quindi della trasmissione del dolore.

Anche il sistema dopaminergico (DA) sembra coinvolto nella fisiopatologia dell'emicrania. L'apomorfina, un agonista DA selettivo e specifico, ha un effetto vasodilatatore cerebrale e determina un significativo aumento del flusso nell'arteria cerebrale media nei soggetti emicranici. Questo fenomeno è stato ben documentato in studi controllati verso placebo supportando così l'ipotesi di un'ipersensibilità dopaminergica nell'emicrania. I recettori dopaminergici sono localizzati sui vasi piali, laddove avviene il processo dell'infiammazione sterile. Recentemente è stato dimostrato che i terminali DA sono in stretto contatto con le arteriole penetranti e i capillari cerebrali nella corteccia. Questa osservazione avvalorava il ruolo del sistema dopaminergico nella regolazione della microcircolazione cerebrale. Sono stati identificati 5 sottotipi di recettore DA: D₁, D₂, D₃, D₄ e D₅. Per verificare il coinvolgimento del sistema DA nella patogenesi dell'emicrania sono stati effettuati diversi studi di genetica molecolare. È stata trovata un'associazione positiva tra il fenotipo dopaminergico dell'emicrania senz'aura (EsA) ed il gene del recettore D₂. L'ipersensibilità dopaminergica può essere spiegata sia da un'alterata funzione del recettore, sia da un'anomala funzione delle vie nervose che trasducono il segnale.

Il ruolo dell'ossido nitrico (NO) è ancora discusso. L'NO, oltre ad essere un potente vasodilatatore, è coinvolto nella neurotrasmissione nel sistema nervoso centrale. In soggetti emicranici, la somministrazione di isosorbide dinitrato, un donatore di NO, induce una risposta vascolare cranica che non può essere ascritta all'azione diretta dell'NO, data la sua brevissima emivita. Questa risposta potrebbe essere, invece, mediata dalla liberazione di CGRP da fibre trigeminali peri-

vascolari depolarizzate. Un'azione centrale dell'NO sui nuclei del tronco è stata dimostrata in animali di laboratorio ove la somministrazione sistemica di nitroglicerina induce un aumento di c-fos evidente a distanza di ore dalla somministrazione. La *cortical spreading depression* è capace d'indurre aumento della sintesi intracellulare di c-fos nei nuclei trigeminali del ratto. Essa si accompagna ad imponenti modificazioni elettrolitiche delle membrane cellulari. Questo induce a pensare che qualsiasi evento ionico-metabolico possa rappresentare uno stimolo in grado di attivare il sistema trigemino-vascolare tramite la liberazione di NO.

Un possibile aspetto patogenetico è stato recentemente evidenziato da Welch, che ha dimostrato un disturbo dell'omeostasi con accumulo di ferro nel PAG in pazienti emicranici. Questo reperto sembra dovuto all'azione dei radicali liberi prodotti durante i diversi attacchi emicranici. Questi risultati sottolineano il ruolo del PAG nell'emicrania, potenzialmente correlato ad un difettoso controllo del sistema nocicettivo trigeminovascolare. L'emicrania potrebbe essere pertanto associata ad una soglia critica di deposizione di ferro [7].

Recentemente, infine, nuovo interesse hanno suscitato le cosiddette *amine elusive* (tiramina, octopamina, sinefrina) grazie all'identificazione di recettori specifici per queste sostanze (TARs, *trace amine receptors*) di cui alcuni presenti nell'uomo. Il coinvolgimento di queste amine era stato già ipotizzato negli anni '60-'70, soprattutto per l'effetto di scatenamento degli attacchi emicranici proprio di alcuni alimenti ricchi di tiramina. La localizzazione di questi recettori in alcune strutture (amigdala, troncoencefalo) implicate nella patogenesi dell'emicrania, ha fatto riconsiderare il ruolo delle amine elusive quali sostanze interferenti con gli adrenocettori del sistema adrenergico, il cui coinvolgimento nella genesi dell'attacco emicranico è ben noto [8].

Genetica dell'emicrania

La tendenza dell'emicrania a ricorrere tra consanguinei, l'alta concordanza in gemelli omozigoti e l'associazione di specifiche mutazioni in forme particolari di emicrania con aura (EcA) (Emicrania Emiplegica Familiare FHM) confermano che l'emicrania ha una importante componente genetica. Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi il cui fine è quello di cercare la presenza di mutazioni o polimorfismi a livello di geni codificanti proteine coinvolte nella fisiopatogenesi dell'emicrania. I risultati più consistenti riguardano l'FHM in cui sono stati descritti tre differenti geni le cui mutazioni sono trasmesse con una ereditarietà di tipo autosomico dominante: l'FHM 1 associata a mutazioni del gene codificante il canale del calcio CACNA1A, localizzato sul cromosoma 19p13; l'FHM 2 legata a mutazioni del gene ATP1A2 sul cromosoma 1q21-23 codificante per una Na⁺-K⁺ ATPasi; l'FHM 3 legata a mutazioni del gene SCN1A sul cromosoma 2q24 codificante un canale del sodio voltaggio-dipendente neuronale. Queste mutazioni non sono state riconosciute come patogenetiche per le altre forme più comuni di emicrania. Studi condotti su famiglie con probandi emicranici con e senz'aura hanno dimostrato che il rischio relativo per un familiare di primo o secondo grado di essere emicranico è superiore alla popolazione di controllo, in particolare per quanto riguarda l'EcA (circa 1,4 volte per l'EsA e 4 per EcA). Sono state dimostrate associazioni significative tra emicrania senz'aura e/o con aura e diversi geni tra cui quelli codificanti recettori dopaminergici (DRD2 e 4), dopamina β -idrossilasi (DBH), trasportatore della serotonina (HST), recettori della serotonina 5-HT_{2A}, metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR), ACE, recettore per endotelina tipo A (ETA), recettori per adenosina tipo 2 (A2AR). L'emicrania è quindi una malattia multifattoriale risultato della complessa interazione tra ambiente e predisposizione genetica [9-11].

Terapia dell'emicrania senz'aura

La terapia dell'emicrania deve cominciare dall'atteggiamento del medico, che dovrebbe rappresentare una combinazione di empatia e buone capacità comunicative. Il paziente, infatti, si presenta spesso con il timore che il sintomo cefalalgico sia espressione di una patologia grave. La natura fisiopatologica del dolore deve essere spiegata al paziente in termini che diano il giusto spazio e la giusta importanza al problema, evitando l'impressione che la narrazione dei sintomi sia un'esagerazione del disturbo oppure un'eccessiva banalizzazione. D'altro canto, aspettative irreali circa le possibilità di guarigione vanno ridimensionate a favore di obiettivi più raggiungibili, quali un efficace controllo della sintomatologia.

Infatti, gli obiettivi della terapia antiemicranica sono la riduzione o la prevenzione del dolore e dei sintomi associati e l'ottimizzazione delle funzioni quotidiane del paziente. Pertanto, gli approcci terapeutici all'emicrania riconoscono strategie terapeutiche per il controllo dell'attacco acuto e, in regimi di profilassi, per la riduzione di frequenza, durata e intensità degli attacchi [12, 13].

Il primo passo della gestione terapeutica dell'emicrania consiste nell'identificazione e nella eventuale eliminazione di fattori precipitanti l'attacco. Questi fattori possono comprendere:

- fattori psicologici: stress, ansia e affaticamento mentale prolungato;
- fattori ormonali (per le donne): il ciclo mestruale e l'assunzione di contraccettivi orali;
- fattori nutrizionali: il consumo di cioccolato, formaggi, agrumi o altri cibi contenenti nitrati o tiramina, alcool in generale (vino rosso in particolare), birra e alimenti contenenti glutammato monosodico;
- stress fisici: il digiuno, i cambiamenti climatici (in particolare le giornate calde e ventose), la riduzione di ossigeno (in altitudine), la fatica, la mancanza o l'eccesso di sonno, gli sforzi fisici (compresa l'attività sessuale), l'esposizione agli odori forti, al fumo di sigaretta, alle luci forti e al rumore.

È soprattutto l'associazione di più stimoli che può rivestire grande importanza nell'induzione di un attacco.

Principi generali

I parametri cui ci si riferisce allorché si sceglie il farmaco più adatto per il paziente emicranico devono prendere in considerazione diversi fattori, non ultima la possibile diversità tra un attacco e l'altro nello stesso paziente. In tal senso è necessaria una attenta registrazione da parte del paziente di tutti gli episodi, descrivendone le caratteristiche di dolore, sintomatologia di accompagnamento, durata dell'attacco, relazione con fattori eventualmente favorenti o peggiorativi. Quando possibile, si tenterà di rimuovere o correggere tali fattori.

La terapia, sia dell'attacco che di profilassi, può essere correttamente impostata seguendo alcuni parametri principali di riferimento di seguito riportati:

- frequenza degli attacchi: prendere in considerazione la possibilità di terapia di profilassi;
- durata degli attacchi: essa condiziona spesso la necessità di assumere dosi ripetute di farmaco;
- intensità degli attacchi: i farmaci ad attività specifica dovrebbero essere considerati di prima scelta nel dolore di intensità forte;
- controindicazioni relative: sono rappresentate generalmente da patologie concomitanti;
- indicazioni relative: possono obbligare la scelta (es.: gravidanza);

- effetti collaterali: rappresentano un fattore limitante nel rapporto rischio/beneficio modalità di assunzione: i farmaci devono essere il più possibile versatili per rispondere alle esigenze personali del paziente e alle caratteristiche dell'attacco;
- costo: talora potrebbe rappresentare un fattore limitante ma non dovrebbe condizionare la scelta se le indicazioni la impongono.

Verranno di seguito brevemente descritte regole generali sia per la terapia dell'attacco che per la profilassi.

Terapia dell'attacco

La terapia sintomatica ha lo scopo di bloccare la crisi, una volta che questa è iniziata, nel tempo più breve possibile e senza provocare effetti collaterali. Rappresenta l'approccio migliore quando la frequenza degli episodi non sia elevata e, comunque, quando gli attacchi siano prontamente risolti dalla terapia sintomatica e la compliance del paziente nei confronti di terapie di profilassi non sia soddisfacente. Il rischio di eccessivo uso di farmaci per l'attacco in pazienti con elevata frequenza di crisi impone di disegnare la profilassi migliore nei pazienti meno disponibili a tali trattamenti, in modo da renderla il più possibile accettabile.

La terapia dell'attacco si serve sostanzialmente di tre classi di farmaci: triptani, FANS ed ergot derivati, anche se l'uso di questi ultimi è sempre meno diffuso per la presenza di effetti collaterali a lungo termine e perché fondato su pochi studi controllati accuratamente.

Le modalità di scelta delle diverse categorie farmacologiche possono seguire due possibili strategie: la strategia a scalini e la strategia stratificata. La prima prevede che venga scelto per l'attacco il farmaco a minor rischio di effetti collaterali ed a costo minore, modificando eventualmente la scelta se il farmaco risulta inefficace. La seconda prevede, invece, che il farmaco venga scelto in base alla disabilità globale dell'attacco. Poiché tali strategie possono risultare troppo rigide, l'atteggiamento migliore risulta essere comunque quello di individuare attacchi di diversa disabilità nel singolo paziente e consigliare per ciascuno di essi il farmaco più adatto. È necessario conoscere la storia farmacologica del paziente stesso, onde evitare di riproporre inutili e deludenti prescrizioni, a meno che non si abbia il sospetto che un farmaco, giudicato dal paziente inefficace, non sia stato assunto correttamente. In tal senso, vanno considerati alcuni parametri di correttezza che il paziente deve conoscere e che lo specialista deve sempre indicare:

- dosaggio adeguato;
- somministrazione tempestiva;
- somministrazione diversa dalla via orale se presente/i nausea e/o vomito.

Triptani

I triptani rappresentano oggi la classe di prima scelta nella terapia dell'attacco emicranico. In Italia sono attualmente disponibili sei diversi triptani: sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan e frovatriptan. Il sumatriptan è disponibile nelle forme sottocute (6 mg), per gli attacchi con dolore violento già all'esordio, orale (100 e 50 mg), rettale (25 mg) e spray nasale (20 e 10 mg). Zolmitriptan (2,5 mg) e rizatriptan (10 mg) sono entrambi disponibili in formulazione orale standard e come liofilizzato orale. Rizatriptan è presente in commercio in compresse da 5 mg, dosaggio indicato in pazienti in terapia concomitante con β -bloccanti. Almotriptan (12,5 mg), eletriptan (40 e 20 mg) e frovatriptan (2,5 mg) sono disponibili solo come compresse standard [14].

Tutti i triptani mostrano una buona efficacia, con percentuali di risposta clinica a due ore intorno al 60-65% e con percentuali di scomparsa del dolore, sempre a due ore, intorno al 30%. Sumatriptan 100 mg viene considerato il *gold standard* e le differenze di attività dei triptani più recenti sono modeste, eccezion fatta per il rizatriptan 10 mg che mostra, solo nella scomparsa del dolore a due ore, una percentuale di efficacia del 40%. Frovatriptan si differenzia dagli altri triptani per una lunga emivita (26 ore) e per la minor percentuale di recidive.

Gli effetti collaterali sono di modesta entità e comunque reversibili in 30-60 minuti. Sono costituiti soprattutto dal senso di peso o oppressione toracica, senso di calore, vertigini, faringodinia, disforia, nausea. Gli ultimi triptani sembrano mostrare un miglior profilo di tollerabilità, soprattutto almotriptan ed eletriptan; comunque tutti hanno il grosso vantaggio di non essere gastrolesivi.

I triptani sono controindicati in soggetti a rischio per patologia ischemica cardiaca o cerebrale e in presenza di ipertensione arteriosa non controllata. Non vanno somministrati nelle 24 ore successive all'assunzione di ergot derivati e in presenza di terapie con IMAO, SSRI e litio. La mancata risposta clinica ad un singolo triptano non implica il fallimento di tutta la classe nel singolo paziente. È opportuno, pertanto, scegliere un farmaco diverso nella stessa classe oppure una diversa modalità di somministrazione, qualora la risposta clinica non fosse soddisfacente.

Gli studi clinici indicano per tutti i triptani una percentuale non trascurabile di ricaduta, ovvero la ricomparsa del dolore entro 24 ore dall'assunzione del triptano che comunque si è rivelato efficace nel bloccare l'attacco. La ricaduta è generalmente sensibile ad una seconda dose dello stesso farmaco. Il problema della ricaduta può essere ridotto con l'impiego dei preparati a lunga emivita, naratriptan e frovatriptan, quest'ultimo commercializzato dal 2004 anche in Italia. Con frovatriptan la percentuale di ricadute scende dal 30-40% degli altri triptani al 7-25%. Talora può essere utile la associazione di un triptano con un FANS a lunga emivita, in particolare per crisi di lunga durata (es. crisi correlate al ciclo mestruale), ma tale strategia non è a tutt'oggi confortata da studi controllati e rappresenta solo un suggerimento.

FANS ed analgesici

Sebbene non specifici, gli antinfiammatori non steroidei (FANS) si inseriscono a buon diritto nell'armamentario terapeutico dell'attacco emicranico, particolarmente quando somministrati in associazione con antiemetici. Inoltre essi trovano applicazione in quei pazienti in cui l'uso di farmaci specifici (triptani e derivati dell'ergot) è controindicato dalla presenza di patologie cardiovascolari. Le loro proprietà antidolorifiche si esplicano con meccanismo simile a quello dell'acido acetilsalicilico, non oppioidi e non steroidei. Tali meccanismi garantiscono l'assenza di effetti collaterali che caratterizzano gli oppioidi e gli steroidi. Il paracetamolo rappresenta il farmaco di scelta in corso di gravidanza e comunque è controindicato in presenza di grave epatopatia e nefropatia. Le controindicazioni ai FANS sono note e riguardano principalmente il rischio di sanguinamento gastrico.

Coxibici

Fra i vari farmaci di questa categoria, rofecoxib è sicuramente il più studiato e quello che ha mostrato i migliori risultati, sia impiegato in monoterapia che in associazione con rizatriptan. Dalla fine del 2004 però il farmaco non è più in commercio per gli effetti collaterali di tipo vascolare. Celecoxib è stato impiegato nell'emicrania parossistica e nell'emicrania continua, mai nell'ES-A. Per valdecoxib, non in commercio in Italia, esiste solo un'evidenza non controllata che ne segnala un'efficacia promettente.

Ergot derivati

La revisione di studi clinici concernenti farmaci a base di ergot derivati, evidenzia la mancanza di parametri omogenei e la difficoltà di interpretazione degli stessi.

Essi sono rappresentati da ergotamina (1-2 mg per os, max 4 mg/24 ore; 0,5-2 mg rettali) e diidroergotamina (1-2 mg spray, max 4 mg/24 ore o 12 mg/settimana).

Anche per i derivati dell'ergot le controindicazioni sono rappresentate dal rischio cardiovascolare, anche in relazione alla vasocostrizione coronarica prolungata propria di questi farmaci. Inoltre, l'uso eccessivo e l'abuso di derivati dell'ergot può indurre cefalea ed ergotismo. Essi possono, inoltre, indurre ipotensione paradossa.

Antiemetici

Metoclopramide (10 mg per os, im, ev) e domperidone (20-30 mg per os, 60 mg rettali) rappresentano gli antiemetici di più comune utilizzo in associazione alla terapia dell'attacco, particolarmente quando effettuata con FANS. È disponibile in commercio l'associazione in forma orale di metoclopramide e acetilsalicilato di lisina. Un'altra associazione, rappresentata da indometacina + caffeina + proclorperazina, è disponibile sia in forma orale che rettale. In realtà la quantità dell'antiemetico proclorperazina presente in questa combinazione non rappresenta il dosaggio terapeutico antiemetico efficace e pertanto tale combinazione non rappresenta sempre un vantaggio rispetto alla indometacina pura. Non esistono peraltro sufficienti studi controllati che dimostrino la superiorità clinica della combinazione rispetto a preparati con sola indometacina.

Terapia della profilassi

La profilassi è indicata in tutti i pazienti con frequenza di crisi medio-elevata, in particolare quando il numero di attacchi/mese sia superiore a tre o quando, anche in presenza di un minor numero di crisi, queste abbiano durata di 48-72 ore o più e siano parzialmente o completamente resistenti alla terapia specifica dell'attacco; un esempio è rappresentato dalle crisi di emicrania correlata alle mestruazioni. Infine, la terapia di profilassi si rende necessaria quando la terapia dell'attacco non sia soddisfacente per la presenza di effetti collaterali o di controindicazioni specifiche.

La terapia di profilassi deve essere opportunamente scelta per il singolo paziente, soprattutto in relazione a patologie concomitanti o alla presenza di sovrappeso, depressione dell'umore o altre patologie sistemiche (ipertensione arteriosa, diabete, broncopatia cronica ecc.).

La terapia deve essere mantenuta per almeno 3 mesi, verificandone l'efficacia durante questo periodo di tempo ed evitando sospensioni improvvise. Si considera efficace un trattamento che riduca la frequenza degli attacchi di almeno il 50%, ma non va sottovalutata l'efficacia in termini di intensità del dolore ed in termini di migliore risposta ai farmaci dell'attacco. In molti pazienti, infatti, sebbene la frequenza degli attacchi non si riduca significativamente dopo un adeguato periodo di terapia, il trattamento può considerarsi comunque soddisfacente quando si valuta in termini di disabilità totale e di consumo totale di farmaci sintomatici.

Qualora sia necessario riprendere un trattamento di profilassi in un paziente che abbia tratto un significativo giovamento dal farmaco precedentemente utilizzato, è opportuno riproporre prima di tutto lo stesso farmaco. In tal senso, il paziente, pur vivendo l'esperienza di un peggioramento, presenterà una buona compliance rispetto al farmaco già noto, sia in termini di efficacia che di effetti collaterali. Generalmente l'efficacia del farmaco è sovrapponibile a quella ottenuta durante un precedente ciclo di terapia.

Vale la pena ricordare che la profilassi può avvalersi, oltre che alla terapia farmacologica, di terapie non farmacologiche, ed in particolare dell'agopuntura e del *biofeedback* (BFB), in pazienti in cui le diverse classi di farmaci siano controindicate o qualora il paziente dimostri scarsa compliance nei confronti di trattamenti farmacologici.

β -bloccanti

Sono rappresentati essenzialmente da propranololo (40-240 mg/die), nadololo (80-240 mg/die), metoprololo (50-200 mg/die), atenololo (50-100 mg/die). È opportuno un graduale aumento del dosaggio, così come una graduale riduzione prima di sospendere tali farmaci. La bradicardia, che rappresenta un effetto diretto dei β -bloccanti, può essere un effetto collaterale contenuto e non costituire una limitazione se si segue l'accorgimento di aumentare gradualmente la posologia fino a raggiungere il dosaggio desiderato. Lo schema inverso deve essere seguito quando si programma la sospensione del farmaco.

Fra gli effetti collaterali da ricordare, oltre alla bradicardia, astenia, stipsi e, raramente, ipotensione. Controindicazioni ai β -bloccanti sono rappresentate da diabete e broncopatia cronica. In pazienti con depressione dell'umore tali farmaci possono indurre un peggioramento, mentre essi possono indurre miglioramento dell'ansia. Tali farmaci sono indicati in presenza di ipertensione arteriosa che grazie al loro utilizzo può essere ben controllata. Non vanno mai associati al verapamil.

Calcio-antagonisti

Tra i calcio-antagonisti, la flunarizina rappresenta il farmaco di maggiore efficacia nella profilassi dell'emicrania. Nonostante il suo impiego sia stato per molto tempo ridotto a causa degli effetti collaterali, caratterizzati da sonnolenza, aumento di peso, sindromi parkinsoniane, sindromi depressive e aumento dei livelli di prolattina, l'utilizzo di bassi dosaggi (10 mg/die non danno vantaggio significativo rispetto a 5 mg/die) e di schemi ridotti di trattamento (a giorni alterni, 5 giorni alla settimana, 20 giorni al mese ecc.) rende tale farmaco estremamente efficace e ben tollerato. Il verapamil (160-320 mg/die) risulta essere meno efficace della flunarizina ma può essere preso in considerazione quando le caratteristiche del paziente limitino fortemente l'utilizzo della stessa. Infine nei soggetti anziani può essere utile la cinnarizina a 25-75 mg/die, mentre la nimodipina non ha confermato nella pratica clinica le impressioni di efficacia ottenute durante la fase sperimentale.

Inibitori dell'angiotensina

Recentemente è stata dimostrata l'efficacia di lisinopril, un ACE-inibitore, alla dose di 10-20 mg/die, nel ridurre frequenza e intensità degli attacchi emicranici. Gli effetti collaterali riportati sono tosse, ipotensione, astenia. Dati positivi nel trattamento preventivo, sono stati riportati anche per candesartan, un bloccante recettoriale dell'angiotensina II, alla dose di 16 mg/die.

Antidepressivi triciclici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Sono indicati in presenza di ansia e/o depressione, anche in considerazione del fatto che questi disturbi possono rappresentare fattori di peggioramento della sindrome emicranica. Tra gli antidepressivi triciclici, l'amitriptilina è in pratica l'unico farmaco tuttora in uso. Si è rivelata efficace nel trattamento dell'emicrania, specialmente in casi associati a cefalea tensiva. Il suo meccanismo d'azione antidolorifico non è correlato all'effetto antidepressivo e consiste in una mo-

dulazione centrale di diversi neurotrasmettitori inibendo il re-uptake di serotonina e noradrenalina e attenuando le risposte beta-adrenergiche. La dose iniziale di farmaco è di 10 mg la sera con incremento progressivo di 10 mg ogni settimana fino a raggiungere la dose di 50 mg/die. Oltre ai noti effetti collaterali antimuscarinici (secchezza delle fauci e sedazione), può provocare aumento di peso e di appetito, ipotensione ortostatica, cardiotossicità e disfunzioni sessuali.

Fluoxetina (10-20 mg/die), paroxetina (10-20 mg/die) e sertralina (50 mg/die) possono essere utili in pazienti con disturbo dell'umore, anche se ulteriori studi controllati, soprattutto per gli ultimi due, sono necessari per verificarne l'efficacia nella profilassi dell'emicrania.

Antagonisti serotoninergici

Numerosi studi controllati e la stessa esperienza clinica mostrano risultati soddisfacenti con l'uso di farmaci che agiscono a livello del sistema serotoninergico.

Gli ergot-alcaloidi ed i loro derivati sono tra le prime sostanze riconosciute svolgere un'attività antagonista a livello dei recettori della serotonina, in particolare la diidroergotamina nella formulazione a liberazione programmata (con un'emivita di 12 ore), presente in commercio in Italia dai primi anni '80.

Il primo in ordine di tempo ad essere utilizzato nella profilassi dell'emicrania è stata la metisergide, un farmaco rivelatosi estremamente efficace ed utilizzato anche come terapia d'attacco in casi ribelli ad altro trattamento. Il profilo degli effetti collaterali, normalmente di lieve entità, comprende la comparsa di mialgie, claudicatio con edema distale agli arti inferiori, dolori addominali, nausea, aumento di peso e allucinazioni. Il maggiore deterrente al suo uso, rappresentato dallo sviluppo di fibrosi retroperitoneale, polmonare ed endocardica, è un evento che si verifica con estrema rarità (1/2500 soggetti). Oggi è meno utilizzata rispetto al passato per una generica scarsa tolleranza dimostrata dai pazienti e per l'attuale disponibilità di molte altre sostanze efficaci. Dal marzo 1999 non è più in commercio in Italia.

Il pizotifene è un antagonista selettivo del recettore serotoninergico 5-HT₂ con lievi proprietà anti-istaminergiche e anticolinergiche. La sua efficacia nell'emicrania si traduce in una riduzione del 50-64% della frequenza degli attacchi. Il suo impiego è complicato dalla comparsa di effetti collaterali quali aumento di peso e astenia.

La dose quotidiana nella profilassi di pazienti adulti è di 1-3 mg/die.

Alla stessa categoria di farmaci appartengono la ciproptadina, particolarmente utile in età infantile per la spiccata azione di stimolante dell'appetito e la metergolina, dotata anche di un'azione dopaminergica e indicata nell'emicrania mestruale.

Antiepilettici

Il valporato di sodio si è rivelato efficace nella profilassi degli attacchi emicranici, come dimostrato ormai da numerosi studi clinici randomizzati e controllati. Il dosaggio consigliato è di 500-1000 mg/die, anche se è stato utilizzato in dosi superiori, fino a 2000 mg/die. In Italia non è prevista tuttavia l'indicazione nel trattamento dell'emicrania, mentre negli USA è registrato con questa indicazione. Gli effetti collaterali comprendono nausea, vomito, alopecia, tremori, sedazione, aumento di peso. Durante il trattamento bisogna monitorare i parametri pancreatici ed epatici per la tossicità segnalata. È inoltre opportuno effettuare, in caso di periodi di trattamento prolungati, un'ecografia ovarica per l'associazione descritta fra acido valproico e ovaio policistico.

È utile nei pazienti emicranici con comorbidità psichiatrica (depressione e disturbo d'ansia generalizzato) per le note proprietà di stabilizzatore del tono dell'umore e nei pazienti con asma, diabete e morbo di Raynaud, rappresentando una valida alternativa all'uso dei β -bloccanti, con-

troindicati. È controindicato in gravidanza, a causa del suo effetto teratogeno, e va utilizzato con cautela in pazienti in trattamento con aspirina o warfarin a causa degli effetti sulla coagulazione.

Il topiramato ha mostrato una buona efficacia, alla dose di 50-200 mg/die. Per minimizzare gli effetti collaterali è opportuno titolare lentamente il farmaco, con dosi crescenti di 25 mg alla settimana. Il trattamento deve essere effettuato per almeno 3 mesi, anche se spesso, nella pratica clinica, si protrae per diversi mesi. La sospensione del trattamento deve essere graduale. È particolarmente indicato in pazienti sovrappeso o che presentino controindicazioni per altri farmaci di profilassi. I principali effetti collaterali sono costituiti da sedazione, riduzione dell'attenzione e della concentrazione, parestesie, diminuzione dell'appetito e calo ponderale. Numerosi altri antiepilettici sono stati impiegati nella profilassi dell'EsA (carbamazepina, lamotrigina, gabapentin, zonisamide, vigabatrin, oxcarbazepina, levetiracetam), ma i dati a disposizione non consentono per ora di trarre considerazioni conclusive sul loro impiego.

Terapie non farmacologiche

Meritano un breve cenno alcuni trattamenti non farmacologici, di cui si hanno ormai evidenze di una certa efficacia. Una vasta bibliografia esiste per il *biofeedback*, tecnica di apprendimento dell'autocontrollo basata sull'impiego di particolari apparecchiature elettroniche. Dati su larghe casistiche risultano positivi nel 60-75% dei casi trattati. Tuttavia, l'esito positivo del trattamento nell'emicrania sembra essere influenzato da variabili quali la motivazione e le aspettative del paziente e il rapporto tra terapeuta e paziente. Anche per l'agopuntura esistono evidenze di una certa efficacia, pur se non tutti i dati sono concordanti. Per ipnosi e TENS non si hanno dati a disposizione che consentano l'inserimento di queste tecniche nell'armamentario delle terapie profilattiche per l'emicrania.

Fisiopatologia dell'emicrania con aura

Studi recenti di RM funzionale e PET, ed in passato la magnetoencefalografia, hanno evidenziato come il fenomeno della *Cortical Spreading Depression* (CSD), descritto per la prima volta da Leao nel 1944 in seguito a studi effettuati sulla corteccia di coniglio, costituisca il substrato fisiopatologico dell'aura emicranica [15, 17]. La CSD è un evento neuro-vascolare caratterizzato da un'onda di depolarizzazione neuronale e gliale che si propaga anteriormente lungo la corteccia cerebrale a partenza dai lobi occipitali alla velocità di 3-5 mm/minuto. La CSD è accompagnata da un iniziale importante incremento del flusso ematico cerebrale di breve durata seguito da una fase più prolungata di ipoperfusione cerebrale che si propaga parallelamente all'ondata di depolarizzazione e determina le manifestazioni neurologiche focali che caratterizzano l'aura emicranica.

Cutrer e colleghi [6, 15] hanno studiato con RM funzionale di perfusione soggetti affetti da EcA in fase intercritica, osservando che non vi sono variazioni né differenze emisferiche di flusso, volume ematico cerebrale e tempo medio di transito. Durante l'aura, il margine di perfusione progredisce anteriormente senza modificazioni nella diffusione suggerendo che non si verificano fenomeni ischemici. La progressione dell'oligoemia non rispetta territori vascolari e verosimilmente non è causata da vasocostrizione. Nelle zone in cui è passata l'onda oligoemica si osserva una riduzione della reazione all'ipercapnia, ma i meccanismi di autoregolazione risultano conservati.

L'iperperfusione corticale associata alla CSD nelle fasi iniziali, considerata per molto tempo un epifenomeno di minore importanza, è stata rivalutata da recenti studi i quali dimostrano, sul-

l'animale, come il blocco di questa fase determini conseguenze dannose risultanti in una prolungata e marcata ipoperfusione corticale con conseguenti infarti cerebrali. Eventi analoghi potrebbero spiegare l'insorgenza degli infarti emicranici correlati alla EcA.

Studi PET hanno registrato eventi riconducibili alla CSD in corso di crisi emicraniche di soggetti che tuttavia non riferivano aura. Queste segnalazioni, ancora limitate, potrebbero supportare l'ipotesi che la CSD si realizzi anche nell'EsA suggerendo un legame fisiopatogenetico tra le due forme di cefalea.

Al momento, gli eventi molecolari capaci di innescare la CSD non sono conosciuti. Studi sugli animali hanno evidenziato come stimoli elettrici, aminoacidi eccitatori e ioni possono causare la CSD indicando come evento trigger primario un'alterazione dell'omeostasi neuronale e gliale. Tuttavia, il fatto che angiografie cerebrali o dissezioni carotidee possano generare in alcuni pazienti aure emicraniche, suggerisce la possibilità che anche fattori endoteliali possano innescare la CSD.

Recenti studi di Moskowitz e colleghi [2] (2002) hanno dimostrato l'esistenza di un legame tra gli eventi corticali (aura) e l'attivazione delle strutture sensibili al dolore della dura madre (fase algica), da sempre oggetto di interesse. La CSD attiva omolateralmente il sistema trigemino-vascolare attraverso il rilascio di numerosi metaboliti e neuropeptidi vasoattivi (sostanza P, CGRP, Neurokinina A) che generano una infiammazione sterile in grado di sensibilizzare le afferenze trigeminali perivascolari. Parallelamente, connessioni trigemino-parasimpatiche con le strutture del tronco encefalico, promuovono l'incremento prolungato del flusso ematico nei vasi meningei omolaterali implicato nei meccanismi della nocicezione.

Infine, dati neurofisiologici indicano chiaramente che il cervello emicranico presenta una mancanza di abitudine nell'elaborazione delle informazioni e che la riserva energetica mitocondriale è ridotta a livello neuronale. L'ipereccitabilità corticale, dovuta alla mancanza di abitudine associata agli stress riconosciuti come potenziatori/attivatori dell'emicrania, potrebbe causare una eccessiva richiesta metabolica che, non potendo essere soddisfatta, potrebbe favorire un'alterazione dell'omeostasi cerebrale responsabile della partenza della CSD e della conseguente attivazione del sistema trigeminovascolare.

Terapia dell'emicrania con aura

La terapia dell'EcA costituisce un problema per molti aspetti. È difficile impostare un trattamento per una cefalea primaria che si manifesta con un periodismo variabile in cui gli attacchi sono spesso sporadici, con una frequenza che molte volte non supera i tre o quattro all'anno. Altre volte essa aumenta improvvisamente fino a molti attacchi alla settimana o più. Spesso l'andamento di queste recrudescenze è bizzarro per la loro durata difficilmente prevedibile. Il secondo aspetto che rende l'approccio terapeutico problematico, è la presenza dell'aura, disturbo focale neurologico per il quale ancora oggi non esistono farmaci d'attacco risolutivi.

Sicuramente è molto importante rassicurare il paziente sulla natura assolutamente benigna del disturbo. Sembra, infatti, che lo stato di agitazione e tensione che spesso accompagna il paziente durante la sua crisi, nonché la permanenza in un luogo rumoroso ed illuminato, incrementi sia l'intensità che la durata delle crisi. La raccolta accurata della storia permetterà di rilevare possibili fattori scatenanti come l'assunzione di contraccettivi orali o la suscettibilità a stimoli luminosi. Una volta identificati o esclusi possibili fattori predisponenti, occorre impostare una terapia, discriminando tra una semplice terapia dell'attacco e una terapia di profilassi. Occorre, inoltre, stabilire se è necessario impostare un trattamento specifico per l'aura o se riporre tutta l'attenzione sulla componente dolorosa della crisi.

Terapia dell'attacco

Gli obiettivi teorici del trattamento dell'attacco dell'EcA sono la scomparsa dei sintomi dell'aura e la prevenzione della fase dolorosa. I farmaci di seguito elencati sono utilizzati nel trattamento acuto dell'EcA ed il loro ordine è esclusivamente cronologico, in base alla comparsa in letteratura degli studi che ne hanno indicato l'efficacia. L'esperienza clinica ci ha indotto negli anni a modificare l'ordine, privilegiando farmaci capaci di stroncare la fase dolorosa dell'attacco emicranico, vista la refrattarietà dell'aura.

Rappresentano segnalazioni aneddotiche, di esclusivo valore storico, seppure presentate da autori di rilievo quali Wolff e Alvarez negli anni '30 e '40, l'uso di miscele di CO₂ e O₂ inalate durante l'aura. Wolff indicò che l'inalazione di CO₂ al 10% per 5 minuti determinava una riduzione transitoria della durata dell'aura. Una miscela di CO₂ al 10% e O₂ al 90% riusciva a bloccare anche l'esordio della fase algica successiva. Alvarez sottolineò che l'inalazione di O₂ al 100% determinava la remissione dell'attacco emicranico nel 42% dei casi, con risultati migliori quanto più precoce era la somministrazione di O₂ rispetto all'esordio dell'attacco. Lo stesso Wolff aveva notato che l'inalazione di piccole quantità di nitrito d'amile era in grado di bloccare gli scotomi dell'aura in alcuni soggetti. Aumentando le dosi, si otteneva una vasodilatazione massiva che determinava una vasodilatazione generalizzata con ipotensione marcata ed estensione dello scotoma visivo. Tali osservazioni avevano indotto Wolff a ritenere che l'aura emicranica fosse determinata da una vasocostrizione primaria che veniva bloccata dalla somministrazione di un potente vasodilatatore quale il diossido di carbonio.

È stato anche osservato che l'inalazione di isoproterenolo (non in commercio in Italia) nelle fasi iniziali dell'aura emicranica ne determinava la scomparsa. Tuttavia, tale risultato non è riproducibile su una percentuale di soggetti statisticamente significativa.

L'uso di vasodilatatori durante l'aura è stato supportato da evidenze relative alla somministrazione di nitroglicerina e di nifedipina sublinguale 10 mg, senza peggioramenti significativi sulla successiva fase algica.

Flunarizina

La flunarizina è stato il primo farmaco utilizzato specificamente per il trattamento dell'attacco di EcA in uno studio in doppio cieco contro placebo. I pazienti affetti di EcA costituivano la parte minoritaria (17 pazienti) di una casistica costituita da 60 pazienti distribuiti in due gruppi di cui uno costituito da 31 pazienti (24 affetti da EsA e 7 da EcA) trattato con flunarizina 20 mg IV, l'altro costituito da 29 pazienti (19 con EsA, 10 con EcA) trattati con placebo. Il farmaco era somministrato durante la fase dolorosa. I pazienti erano definiti come responders se il trattamento determinava una riduzione dell'intensità del dolore e dei segni concomitanti di almeno il 50%. I responders sono risultati 23 (74,2%) contro 9 pazienti (27,6%) trattati con placebo. L'efficacia della flunarizina è stata sovrapponibile nelle due forme di cefalea primaria. L'unico effetto collaterale attribuibile alla flunarizina è stato una lieve sedazione in 9 pazienti.

Commento: la flunarizina endovena è risultata efficace sulla fase dolorosa dell'attacco e sui sintomi di accompagnamento. Non vi sono indicazioni sulla eventuale utilità di questo farmaco sull'aura. Il suo uso ambulatoriale non è applicabile, vista la modalità di somministrazione e per il nostro paese la mancata commercializzazione.

Nimodipina

La nimodipina è stata testata in 43 pazienti, alla dose di 40 mg in capsule orali e sublinguali in uno studio cross-over contro placebo. Per ogni paziente sono stati testati due attacchi. Sono stati monitorati accuratamente, con appositi questionari, la durata dell'aura, la durata della fase dolorosa dell'attacco, gli effetti collaterali e la preferenza dei pazienti. In nessun parametro esaminato la nimodipina è risultata superiore al placebo. La conclusione degli stessi autori è stata che la nimodipina non ha probabilmente valore terapeutico nel trattamento dell'attacco di EcA.

Nifedipina

Sono stati pubblicati due studi. Il primo è un *case report* relativo ad una paziente di 15 anni che ha presentato, per la prima volta nella sua vita, una crisi caratterizzata da difficoltà nella lettura, a parlare, comprendere le parole e cefalea della durata di ore. La somministrazione di nifedipina sublinguale ha rapidamente fatto scomparire i sintomi dell'aura. Il secondo è stato uno studio in doppio cieco, crossover, contro placebo. Sono stati reclutati 17 pazienti divisi in due gruppi. Sono stati trattati 6 attacchi con due vie di somministrazione: orale e sublinguale. Il farmaco, alla dose di 20 mg, veniva assunto durante l'aura. Nella prima fase dello studio i pazienti utilizzavano la nifedipina in capsule e nella seconda fase per via sottolinguale. Il trattamento con nifedipina con le due modalità di somministrazione ha aumentato la durata della fase dolorosa e non ha modificato l'aura.

Commento: l'utilità della nifedipina riportata nel primo studio non è stata confermata da un successivo studio controllato, nel quale si suggerisce che il farmaco peggiora la fase dolorosa dell'attacco emicranico.

Sumatriptan

Il sumatriptan, farmaco 5-HT₁ agonista è considerato il farmaco di prima scelta per il trattamento degli attacchi di EsA medi e severi. Sono presenti in letteratura due studi sull'effetto del sumatriptan sugli attacchi di EcA. Il primo, eseguito in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli contro placebo, ha studiato la eventuale efficacia del farmaco alla dose di 100 mg per via orale su tre attacchi di EcA per un periodo di tre mesi su 76 pazienti divisi in due gruppi. Gli end points dello studio erano la riduzione dell'intensità del dolore a due ore o la sua totale scomparsa e dei sintomi di accompagnamento. Il sumatriptan si è mostrato significativamente più efficace del placebo nel ridurre o abolire il dolore e ridurre i sintomi di accompagnamento soltanto per il primo attacco ($p = 0,023$). Per il secondo e terzo attacco la efficacia del farmaco era meno evidente, la differenza statistica con il placebo non risultava significativa. Il secondo è stato un lavoro multicentrico, in doppio cieco, contro placebo, a gruppi paralleli realizzato dal *Sumatriptan Aura Study Group* concepito specificamente per valutare l'effetto del sumatriptan sull'aura di 171 pazienti affetti da EcA. Il farmaco alla dose di 6 mg è stato somministrato sottocute durante l'aura. La durata dell'aura (25 minuti) non è stata modificata dal farmaco e dal placebo (30 minuti). Un rilievo interessante è stato la mancanza di efficacia del sumatriptan sulla crisi dolorosa che si è manifestata nel 68% dei pazienti trattati contro 75% trattati con placebo.

Commento: questi studi sembrano confermare che il sumatriptan è efficace nel risolvere l'attacco doloroso con un'azione farmacodinamica probabilmente simile a quella che svolge nell'attacco di EsA. Al contrario, quando il farmaco è somministrato durante l'aura, sembra del tutto inef-

ficace sull'attacco di EcA nella sua globalità. Occorre segnalare un unico caso in letteratura di una paziente con storia di prolungate aure visive non seguite da cefalea trattate efficacemente con sumatriptan orale che riduceva la durata dell'aura da 2 ore a 20 minuti.

Risultati sovrapponibili sono riportati anche per i triptani di seconda generazione (zolmitriptan e rizatriptan) e di terza generazione (almotriptan ed eletriptan).

Ergotamina

L'utilizzo dell'ergotamina nel trattamento dell'EcA è stato a lungo dibattuto principalmente per le sue potenti proprietà vasocostrittrici che contrasterebbero con la riduzione del flusso ematico cerebrale riscontrata durante la CSD. Studi effettuati su emicranici e controlli sani che assumevano ergotamina per via im o ev (0,2-1 mg) non hanno dimostrato variazioni significative del flusso ematico cerebrale. Tuttavia, poiché studi angiografici hanno dimostrato che persone sensibili alla tossicità dell'ergotamina possono sviluppare vasospasmi cerebrali sintomatici, di conseguenza un atteggiamento prudente è quello di non utilizzare l'ergotamina per trattare attacchi emicranici preceduti da aura.

Furosemide

La furosemide è stata usata in due pazienti che presentavano da anni aure visive ripetute e della durata di giorni. La prima paziente, di 34 anni, che presentava da 11 giorni perdita della vista nella parte esterna dei campi visivi, parestesie alla faccia ed agli arti e cefalea, è stata trattata con 20 mg di furosemide I.V. Dopo qualche ora l'aura è scomparsa ed è stata dimessa dopo 5 giorni di benessere in cui aveva continuato il trattamento. Nei giorni precedenti era stata trattata con proclorperazina, metilprednisone e valproato I.V. con parziale successo sulla cefalea ma senza risultati sull'aura. La seconda paziente, di 37 anni, aveva presentato un'aura visiva (spettro di fortificazione) bilaterale imponente e cefalea. Al terzo giorno, persistendo la crisi, è stata ricoverata e trattata con furosemide 20 mg I.V. I sintomi visivi sono scomparsi in circa due ore. In precedenza erano stati somministrati droperidolo I.V., magnesio e metil-prednisone I.V. con riduzione parziale della cefalea ma senza effetto sull'aura.

Recenti pubblicazioni indicano che lo stato di male emicranico con aura può essere trattato efficacemente con furosemide o acetazolamide.

Commento: il razionale dell'uso di furosemide deriva dalla capacità del farmaco di bloccare la *Cortical Spreading Depression* (CSD) indotta dal potassio (K) sulla corteccia di gatto. Si ritiene che l'accumulo di K nello spazio extracellulare contribuisca ad innescare la CSD, considerata il meccanismo patogenetico dell'aura. L'uso della furosemide, testato solo su pazienti con attacchi di EcA prolungata, resta attualmente relegato a quest'ultimo sottotipo, senza indicazioni probanti per le più comuni crisi di EcA tipica.

Acetazolamide

Tre pazienti con stato di male con aura sono stati trattati con apparente successo con acetazolamide 250 mg / 2-3 volte al giorno. Lo stato di male con aura è caratterizzato da aure spesso visive, per lo più non accompagnate da cefalea, che si ripetono più volte al giorno, per giorni o settimane. Tra un'aura e l'altra il paziente è asintomatico. Tale condizione non è ancora inclusa nella classificazione ICHD-II dove compare solo in appendice. L'efficacia del farmaco è riportato come drammatica. Farmaci testati, ma risultati non utili sono il propranololo ed il valproato di sodio.

Commento: l'acetazolamide è stata utilizzata perché risultata efficace nella profilassi delle crisi di emicrania emiplegica familiare ed atassia episodica di tipo 2 (EA2), entrambe caratterizzate da mutazione *missense* per un gene che codifica per una proteina della sub-unità *alfa* del canale del calcio P/Q (CACNA1A). Non è nota l'azione farmacologica del farmaco sull'aura. Schake et al hanno dimostrato che in pazienti emicranici l'acetazolamide riduce e/o abolisce la ipoperfusione interictale, rilevata mediante 99Mtc-HMPAO SPECT.

Ketamina

Un gruppo di 11 pazienti affetti da emicrania emiplegica familiare, che presentavano aure gravi e disabilitanti, sono stati trattati con ketamina alla dose di 25 mg spray nasale. Cinque pazienti hanno riportato una significativa riduzione della durata dell'aura nei 14 attacchi trattati, soprattutto sui deficit motori. Il farmaco è risultato inefficace sugli 11 attacchi trattati degli altri sei pazienti. Tutti i pazienti hanno presentato effetti collaterali: senso di alienazione e una modesta atassia. Soltanto due pazienti hanno riportato un miglioramento della cefalea giudicata di grave intensità che accompagnava le aure.

Commento: la ketamina svolge un'azione antagonista sui recettori NMDA-glutammato dipendenti, agendo sul sito di legame della fenciclidina. In tal modo il farmaco blocca, sulla corteccia di animale da esperimento, la CSD indotta da rilascio di glutammato ed aspartato ed aumenta il flusso ematico cerebrale. Tale effetto si evince anche dal recupero funzionale dei tessuti sottoposti ad ipossia. La parziale efficacia della ketamina potrebbe essere spiegata da vari fattori, non ultimi la dose, la via di somministrazione, la farmacodinamica etc. La ketamina, somministrata durante l'aura, sembra essere poco efficace sulla componente dolorosa dell'attacco.

FANS

Infine, è opportuno segnalare il frequente uso clinico per il trattamento sintomatico dell'attacco acuto di EcA degli stessi FANS utilizzati per l'EsA, a cui la fase algica della crisi è spesso paragonabile. Tra questi segnaliamo il paracetamolo ed i salicilati, più indicati nelle crisi emicraniche di lieve intensità, l'indometacina, il ketoprofene o il diclofenac sodico per le forme più severe.

Terapia di profilassi

Gli obiettivi della terapia di profilassi sono la prevenzione degli attacchi. L'indicazione al trattamento preventivo si pone solo per i casi ad elevata frequenza, poco frequenti e più spesso a carico di adolescenti e/o giovani adulti. Anche in questo caso, viene seguito un ordine di presentazione che prescinde da criteri di *Evidence Based Medicine*.

I farmaci più frequentemente utilizzati e per i quali vi è almeno uno studio clinico controllato in letteratura sono:

- metoprololo/propanololo
- flunarizina
- nifedipina
- acetazolamide
- lamotrigina

Metoprololo

Il metoprololo costituisce il primo approccio di profilassi per l'EcA. Sono stati pubblicati 4 lavori. Nel primo, multicentrico, in doppio cieco, contro placebo a gruppi paralleli, sono stati inclusi 71 pazienti di cui 62 hanno completato lo studio (34 con il metoprololo, 37 con placebo). La dose di metoprololo impiegata è stata 200 mg/die. La durata dello studio è stata di 8 settimane. Sono stati valutati i seguenti parametri: la frequenza degli attacchi, i giorni con emicrania, il *severity score* (i giorni di cefalea $\times$ l'intensità) ed il consumo dei farmaci sintomatici. Il metoprololo ha ridotto significativamente il numero degli attacchi rispetto al placebo ($p < 0,01$), il numero dei giorni con emicrania ($p < 0,05$), la somma del *severity score* ($p < 0,05$), il numero dei sintomatici utilizzati per 4 settimane ($p < 0,01$). I principali effetti collaterali riscontrati sono stati: stanchezza, disturbi del sonno e raramente, bradicardia. Il secondo e terzo lavoro, in ordine cronologico, hanno valutato gli stessi parametri. Il secondo, in doppio cieco, ha valutato l'efficacia del metoprololo rispetto al propranololo in 30 pazienti con EsA (comune) e 6 con EcA (classica). Il terzo studio, multicentrico, in doppio cieco, contro placebo, ha studiato 74 pazienti. Il protocollo di studio prevedeva un periodo di *run-in* di 4 settimane, 8 settimane di trattamento ed un mese di *wash out* con placebo. Entrambi i lavori confermano l'efficacia del metoprololo (come anche del propranololo) nel migliorare significativamente i parametri utilizzati nel primo studio. Il quarto studio, in cieco, ha affrontato in maniera specifica le eventuali modificazioni dell'aura durante gli attacchi residui in 74 pazienti in trattamento con metoprololo, oltre alla valutazione dei parametri già utilizzati. Il metoprololo ha confermato l'efficacia su questi parametri, non riducendo la durata delle aure degli attacchi residui ma allungandone alcuni sintomi (scotomi scintillanti).

Commento: il metoprololo è un farmaco utile nel ridurre la frequenza degli attacchi EcA. Sugli attacchi residui non modifica la durata dell'aura, anzi sembrerebbe allungarne alcuni sintomi.

Flunarizina

La flunarizina, largamente utilizzata nell'emicrania, è stata utilizzata specificamente per la profilassi l'EcA in due studi. Il primo è uno studio contro placebo dove sono stati arruolati 20 pazienti, divisi in due gruppi, che, dopo un periodo di *run-in* di un mese senza farmaci, sono stati trattati con flunarizina 10 mg/die (un gruppo di 9 pazienti) e con placebo (un gruppo di 11 pazienti) per un periodo di 3 mesi. I parametri valutati nello studio sono stati: la frequenza/mese, la durata, la severità degli attacchi, il *migraine index* (il numero degli attacchi/mese $\times$ la media della severità) ed il *migraine index* corretto (*migraine index* $\times$ la durata mensile media degli attacchi). La flunarizina si è dimostrata significativamente più efficace del placebo in tutti i parametri considerati. Da questo studio non si evincono informazioni sull'effetto del farmaco sull'aura degli attacchi residui. Il secondo studio è uno studio in aperto in cui sono stati trattati con flunarizina 10 mg/die 176 pazienti affetti da varie forme di cefalee primarie con e senza segni neurologici. Tutti i pazienti sono migliorati (82%) rispetto al periodo di pretrattamento, indipendentemente dal tipo di cefalea.

Commento: la flunarizina riduce la frequenza degli attacchi di EcA. Non vi sono indicazioni, da questi studi, sull'effetto del farmaco sull'aura degli attacchi residui.

Nifedipina

In uno studio, in doppio cieco, cross over e contro placebo, 24 pazienti con EcA (classica), divisi in due gruppi, sono stati trattati con nifedipina e placebo rispettivamente per 12 settimane.

Non vi è stata nessuna differenza significativa tra i due trattamenti nei due gruppi per quanto riguarda la frequenza mensile degli attacchi. L'incidenza degli effetti collaterali è stato più alta tra i pazienti trattati con nifedipina (54% dei pazienti, $p < 0,001$) rispetto a quelli trattati con placebo (8%).

Acetazolamide

L'acetazolamide, alla dose di 250 mg due volte al giorno, è risultata efficace nel bloccare le crisi in due pazienti, della stessa famiglia, affetti da emicrania emiplegica familiare (FHM).

Commento: l'acetazolamide è stata utilizzata perchè efficace nel trattamento delle paralisi periodiche, della miotonia fluttuante e dell'atassia episodica tipo 2. Le mutazioni geniche responsabili di alcune di queste malattie sono collocate sullo stesso cromosoma (braccio corto del 19) e adiacenti al gene mutato responsabile, in alcune famiglie, della FHM.

Lamotrigina

La lamotrigina è un farmaco antiepilettico entrato in uso nella seconda metà degli anni '90. La sua efficacia sulle crisi parziali o generalizzate è dovuta alla capacità di ridurre l'iperexcitabilità neuronale bloccando i canali del sodio voltaggio-dipendenti ed il rilascio di glutammato. L'iperexcitabilità neuronale è ritenuta alla base del processo patogenetico dell'aura. In base a queste premesse, sono stati eseguiti tre studi in aperto. Nel primo, dopo un periodo di *run-in* di un mese, 24 pazienti con EcA ad alta frequenza sono stati trattati con lamotrigina alla dose 100 mg/die (con incremento graduale della dose) per tre mesi. È stata monitorata la frequenza degli attacchi/mese e la durata dell'aura. La lamotrigina ha determinato un significativo decremento degli attacchi rispetto al periodo pre-trattamento $p < 0,0001$. In 13 pazienti gli attacchi sono del tutto scomparsi. Negli attacchi residui la durata dell'aura era diminuita e/o assente. In particolare, in un paziente trattato per EcA senza cefalea (aura emicranica senza cefalea o emicrania decapitata del passato), a frequenza giornaliera e/o plurigiornaliera, le auro sono scomparse. Nel secondo studio sono stati trattati 15 pazienti con dosi variabili di lamotrigina (da 25 a 100 mg/die) per 4 mesi seguiti da 3 mesi di sospensione. Il trattamento ha ridotto significativamente il numero e la durata delle auro ($p < 0,001$), mentre la sospensione del trattamento ha aumentato significativamente il numero e la durata delle stesse ($p < 0,001$) [18].

Appare interessante citare un recente *case report* relativo ad una paziente che da alcuni anni presentava attacchi di EcA scatenati esclusivamente dalla fase orgasmica dell'atto sessuale. La paziente era stata trattata con tutti i farmaci di profilassi per l'emicrania, oltre che con carbamazepina e/o benzodiazepine, senza successo. La somministrazione di lamotrigina alla dose di 75 mg/die (dopo lenta titolazione), ha determinato l'attenuazione delle crisi, ottenendone la completa scomparsa alla dose di 100 mg/die. Le crisi sono ricomparse puntualmente alla sospensione (per ben due volte) del farmaco. Dopo un anno di trattamento la paziente è completamente guarita.

Commento: la lamotrigina sembra molto promettente nella terapia di profilassi dell'EcA, non solo perché riduce drasticamente il numero degli attacchi ma per la sua efficacia sull'aura. In questo senso è da considerarsi il primo farmaco attivo. Studi controllati sono comunque necessari per la conferma della sua indicazione nella profilassi dell'EcA. Sulla scia dell'azione dimostrata della lamotrigina nell'EcA, è stato proposto a scopo preventivo l'uso di altri antiepilettici quali il valproato di sodio ed il gabapentin, e più recentemente il topiramato, quest'ultimo in particolare per la sua attività antiglutammatergica, per il quale sono attualmente in corso trials clinici controllati.

Tra i trattamenti non farmacologici, l'unico degno di nota a tale proposito è il *biofeedback*, che sembrerebbe addirittura avere una maggiore efficacia rispetto all'EsA.

La terapia dell'attacco di EcA rimane molto lacunosa. I farmaci promettenti sono la furosemide e l'acetazolamide che sembrano efficaci nel trattamento dello stato di male con aura ed EcA prolungata. Tale utilità deve essere confermata con casistiche più adeguate e possibilmente con studi controllati (difficili da realizzarsi per la rarità di queste forme di EcA). La ketamina spray nasale ha bloccato le crisi in qualche paziente, di 11 casi testati, affetti da FHM. La parziale efficacia e gli effetti collaterali di questo farmaco poco maneggevole non ne incoraggiano l'ulteriore utilizzo. La flunarizina I.V. è utile solo sulla fase dolorosa, inoltre non è disponibile in Italia in questa formulazione. La nimodipina e la nifedipina sono del tutto inutili nella terapia dell'emicrania (qualche speranza nata da un lavoro aneddottico non è stata confermata dai lavori controllati).

Il sumatriptan non è efficace sull'aura, mentre se somministrato durante la fase algica dell'attacco, mantiene la sua efficacia sul dolore. Interessante notare che questo 5-HT₁ agonista, se somministrato durante l'aura, non solo non l'attenua ma risulta inefficace anche sulla fase dolorosa dell'attacco. È facile ipotizzare che l'efficacia del sumatriptan è legata all'azione in un preciso momento della catena degli eventi fisiopatologici della crisi di EcA. Il metoprololo, il propranololo e la flunarizina, farmaci utilizzati in profilassi, si sono dimostrati parzialmente utili. Essi riducono la frequenza delle crisi, ma non sembrano prevenire le aure delle crisi residue. La lamotrigina è molto promettente. Negli studi finora condotti, l'efficacia nel prevenire l'aura è evidente e le crisi residue si presentano in genere solo con la fase dolorosa. L'aura, quando è presente, è significativamente più breve. Tale efficacia deve essere confermata con studi controllati. L'acetazolamide potrebbe costituire una valida alternativa.

Bibliografia

1. Moskowitz MA, Macfarlan R (1993) Neurovascular Mechanism in Migraine Headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 5:159-177
2. Bolay H, Reuter U, Dunn AK et al (2002) Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 8:136-142
3. Montagna P, Cortelli P, Barbiroli B (1994) Magnetic Resonance Spectroscopy studies in migraine. *Cephalalgia* 14:184-193
4. Goadsby PJ (2005) Migraine pathophysiology. *Headache* 45 (suppl 1):S14-S24
5. Burstein R, Jakubowsky M (2005) Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *The Journal of Comparative Neurology* 493:9-14
6. FM Cutrer, A O'Donnell (1999) Recent advances in functional neuroimaging. *Curr Opin Neurol* 12:255-259
7. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK et al (2001) Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 41:629-637
8. D'Andrea G, Terrazzino S, Fortin D et al (2003) Elusive amines and primary headaches: historical background and prospectives. *Neurol Sci* 24 (suppl 2):S65-S67
9. Colson NJ, Fernandez F, Lea RA et al (2007) The search for migraine genes: an overview of current knowledge. *Cell Mol Life Sci* 64:331-344
10. Gardner KL (2006) Genetics of migraine: an update. *Headache* 46 (suppl 1):S19-S24
11. De Vries B, Haan J, Frants RR et al (2006) Genetic biomarkers for migraine. *Headache* 46:1059-1068
12. Members of the task force: Evers S, Afra J, Frese A et al (2006) EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 13:560-572
13. Pierangeli G, Cevoli S, Sancisi E et al (2003) Which therapy for which patient? *Neurol Sci* 27 (suppl 2):S153-S158

14. Ferrari MD, Roon Ki, Lipton RB et al (2001) Oral Triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonist) in Acute Migraine Treatment: a Meta-analysis of 53 Trials. *Lancet* 358:1668-1675
15. FM Cutrer, AG Sorenson, RM Weiskoff et al (1998) Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 43:25-31
16. Parson AA (2004) Cortical spreading depression: its role in migraine pathogenesis and possible therapeutic intervention strategies. *Current Pain and headache reports* 8:410-416
17. Sanchez del Rio M, Reuter U (2004) Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol* 17:289-293
18. D'Andrea G, Bonavita V, Rigamonti A et al (2003) Treatment of migraine with aura: comments and perspectives. *Neurol Sci* 23:371-278