

## Qualità del sonno, ritmi circadiani e melatonina nella cefalea: fatti e prospettive

*Raffaele Manni, Riccardo Cremascoli, Michele Terzaghi*

Unità di Medicina del Sonno ed Epilessia, Istituto Neurologico Nazionale IRCCS C.Mondino, Pavia, Italy

**Riassunto.** Varie evidenze scientifiche e cliniche documentano strette relazioni tra cefalea e sonno, con reciproca modulazione dei due fenomeni. La condivisione di networks neuronali a livello ipotalamico e del tronco encefalico nella fisiologia del sonno e nella fisiopatogenesi degli attacchi emicranici spiega in parte l'esistenza di dette relazioni. Sono documentate in letteratura alterazioni del pattern secretorio della melatonina endogena, principalmente blunting dei picchi secretori notturni. Tali alterazioni, verosimilmente in relazione alla disfunzione ipotalamica, allo stile di vita e ad effetti iatrogeni, possono giocare un ruolo nella genesi dei disturbi del sonno e degli attacchi stessi di cefalea, in particolare nelle forme emicraniche e di cefalea a grappolo, ed aprono interessanti prospettive terapeutiche.

**Parole chiave:** cefalea, sonno, ritmi circadiani, melatonina

### SLEEP QUALITY, CIRCADIAN RHYTHMS AND MELATONIN IN HEADACHE; FACTS AND PERSPECTIVES

**Abstract.** Several pieces of evidence indicate that headache and sleep are strictly related. Melatonin nocturnal secretory patterns were reportedly blunted in various forms of headache during and out of the attacks. The hypothalamic dysfunction underpinning headache attacks in migraine as well as in cluster headache, headache-related life style changes and pharmacological treatments, all may account for altered melatonin secretion in headache sufferers. The altered melatonin secretory patterns may in turn play a role in the genesis of the headache attacks and of sleep disorders which are frequently comorbid with headache. The potential benefit of melatonin and melatonergic agonists in migraine and cluster headache pave the way to new, interesting therapeutic options in these forms of headache.

**Key words:** headache, sleep, circadian rhythms, melatonin

### LA CALIDAD DEL SUEÑO, LOS RITMOS CIRCARDIANOS Y LA MELATONINA EN LA MIGRAÑA: HECHOS Y PERSPECTIVAS

**Resumen.** Muchas evidencias científicas y clínicas documentan los estrechos nexos entre la migraña y el sueño, con una modulación mutua de los dos fenómenos. El hecho de que la fisiología del sueño y la fisiopatogenia de los ataques de migraña comparten unas redes neuronales a nivel hipotalámico y del tallo cerebral explica en parte la existencia de estos nexos. Alteraciones del patrón de secreción de la melatonina endógena están documentadas en la literatura, principalmente blunting de los picos de secreción nocturna. Estas alteraciones- probablemente relacionadas con la disfunción hipotalámica, con el estilo de vida y con los efectos iatrogénicos- pueden jugar un papel en el origen de los trastornos del sueño y de los propios ataques de migraña y en las cefaleas en racimos, y abren interesantes perspectivas terapéuticas.

**Palabras clave:** migraña, sueño, ritmos circardianos, melatonina

## Introduzione

Varie evidenze della letteratura scientifica e della pratica clinica stessa indicano l'esistenza di stretti legami tra cefalea e ciclo sonno/veglia. Lo studio dell'andamento degli attacchi di cefalea nel corso delle 24 h, con metodi clinici (diari della cefalea) e strumentali (polisonnografia) ha da tempo evidenziato come alcuni attacchi di cefalea possono essere seguiti da sonno, altri aver termine con il sonno, altri occorrere esclusivamente durante il sonno, altri ancora infine avere una ricorrenza in determinati orari nel corso del nictemero suggerendo un ruolo dei ritmi circadiani nel determinismo della ricorrenza temporale degli attacchi (1).

Secondo alcune stime, i soggetti con cefalea, indipendentemente dall'occorrenza degli attacchi durante sonno o veglia, hanno una frequenza di disturbi del sonno più elevata rispetto ai soggetti di controllo, in particolare cinque volte superiori nei soggetti con forme di emicrania e tre volte superiori in quelli con forme di cefalea muscoltensiva. In tutti i casi i disturbi del sonno hanno una frequenza più elevata nelle forme croniche di cefalea rispetto a quelle episodiche (2). In un recente lavoro di epidemiologia di popolazione è stata in particolare documentata una significativa più elevata prevalenza di pattern di sonno insufficiente nei soggetti affetti da emicrania (3).

Le alterazioni del sonno comporterebbero nel lungo termine un abbassamento della soglia nocicettiva con maggior suscettibilità agli attacchi cefalalgici e ulteriore aggravio delle alterazioni del pattern ipnico realizzando così un circolo vizioso tra i due tipi di disturbo (4).

## Fisiopatologia delle relazioni tra cefalea e sonno

La genesi delle strette relazioni tra cefalea e sonno, intesa sia come modulazione reciproca dei due fenomeni sia come alta prevalenza di cattiva qualità del sonno nei soggetti con cefalea, è multifattoriale con cause che variano in relazione al tipo di cefalea, all'età e al sesso dei soggetti e che determinano compromissione dei sistemi di regolazione del sonno, omeostatico e circadiano. Il disturbo più frequentemente osservato a livello clinico e documentato in polisonnografia e ac-

tigrafia è la frammentazione del sonno con frequenti risvegli notturni. Tale alterazione del pattern ipnico è spesso in relazione alla comorbilità depressiva, alle terapie antiemicraniche e a patologie intrinseche del sonno quali il bruxismo, la sindrome delle gambe senza riposo e i movimenti periodici degli arti inferiori in sonno, la sleep apnea, e alle parasonnie dell'arousal (sonnambulismo, pavor notturno), in particolare, per quanto riguarda queste ultime, in epoca infantogiovanile. Tuttavia è la condivisione stessa di networks neuronali che entrano nella regolazione fisiologica del sonno e al tempo stesso sono sede delle disfunzioni che generano gli attacchi di emicrania, ad essere responsabile degli stretti rapporti tra cefalee e sonno. Un recente studio di neuroimaging funzionale ha documentato che l'ipotalamo è la prima struttura a risultare attivata all'esordio dell'attacco di emicrania e a influenzare attraverso vie discendenti le sedi neuronali del network trigemino-vascolare a livello del tronco dell'encefalo (5). Come è noto ipotalamo e network neuronali del tronco dell'encefalo sono alla base della regolazione della ciclicità di sonno NREM e REM e del sonno e della veglia nelle 24 ore.

## Melatonina endogena nelle cefalee: implicazioni fisiopatologiche e terapeutiche

Alterazioni del pattern di secrezione endogena della melatonina sono attese nei soggetti con cefalea sulla base sia di quanto detto a proposito del coinvolgimento dell'ipotalamo nella patogenesi degli attacchi di emicrania sia in relazione allo stile di vita dei soggetti cefalalgici e a possibili effetti iatrogeni, data l'interferenza che molti analgesici non steroidei e i betabloccanti, frequentemente usati nel trattamento dei pazienti con cefalea, possono avere sulla secrezione della melatonina.

I dati disponibili in letteratura riguardano soprattutto le forme di cefalea a maggior rischio di avere pattern secretori alterati della melatonina endogena e precisamente: la cefalea ipnica, l'emicrania, la cefalea a grappolo, le forme croniche di cefalea tensiva.

In uno studio sui livelli del catabolita urinario della melatonina nelle 24 ore in 220 soggetti di cui 73 (33%) affetti da emicrania episodica, 73 (33%) da emi-

crania cronica e in 74 controlli, è stato documentato che la concentrazione urinaria della 6-sulphatoxymelatonina si abbassa nell'attacco acuto di emicrania (6) ed è costantemente più bassa negli emicranici cronici e con comorbidità di depressione rispetto a soggetti di controllo (6,7). Coerentemente con questi dati altri Autori (8), hanno documentato blunting dei picchi plasmatici notturni della melatonina in soggetti con cefalea cronica emicranica e tensiva.

In contrasto con i precedenti dati, in un recente lavoro sulla curva di secrezione notturna della melatonina in nove soggetti con cefalea ipnica, non si documentano significative differenze nell'ampiezza e ritmo di secrezione in questi soggetti rispetto a soggetti di controllo (9).

È noto come la Cefalea a grappolo sia oggi considerata una sorta di disordine cronobiologico, caratterizzata da periodicità nictemerale e ultradiana degli attacchi, alterazioni croniche della stabilità del pattern ipnico notturno anche nei periodi di remissione degli attacchi e destabilizzazione del network nocicettivo trigeminale (10). Coerentemente con queste caratteristiche sono state documentate in questa forma di cefalea alterazioni della melatonina endogena consistenti principalmente in blunting dei picchi notturni di secrezione in fase attiva di malattia con ripristino dei patterns secretori nelle fasi di remissione (8).

Quale sia l'origine delle alterazioni, l'alterato pattern secretorio osservato ha potenzialmente implicazioni fisiopatologiche e risvolti terapeutici.

Il blunting e la desincronizzazione del pattern di secrezione endogena della melatonina può avere un ruolo nella genesi dei disturbi del sonno nelle varie forme di cefalea caratterizzate da tali alterazioni. Di fatto vari dati della letteratura documentano effetti positivi della somministrazione esogena di melatonina sia sui disturbi del sonno sia sull'andamento degli attacchi nei pazienti cefalalgici.

L'effetto benefico della melatonina sui disturbi del sonno nel contesto della cefalea è facilmente spiegabile con i noti effetti cronobiotici e, in minor misura, ipnotici della molecola. Più incerta e probabilmente non univoca l'interpretazione degli effetti benefici della melatonina sulla cefalea in sé, con riduzione della frequenza e dell'intensità degli attacchi. La melatonina ha, oltre ai noti effetti cronobiotici e ipnotici, effetti

analgesici, antiossidanti e antiinfiammatori, per cui la sua efficacia in varie forme di cefalea potrebbe essere legato a tali proprietà. Tuttavia si può ipotizzare che la melatonina agisca anche indirettamente sulla cefalea proprio in virtù dei suoi effetti positivi sul ritmo e la qualità del sonno notturno.

Resta incerto a tutt'oggi quali siano le posologie ottimali, il timing di somministrazione e la modalità di assorbimento (pronta o a lento rilascio) preferibile della melatonina per ottimizzarne l'effetto terapeutico nel contesto delle sindromi cefalalgiche (10). Si sottolinea però come la formulazione farmaceutica di melatonina a rilascio prolungato 2 mg (MRP 2mg - Circadin®) offra in questo campo un'opzione interessante. Infatti tale formulazione è l'unica autorizzata dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) che ha dimostrato un'efficacia clinica significativa sia nell'insonnia di addormentamento sia in quella di mantenimento (11, 12) ed è indicata come opzione terapeutica di prima scelta per il profilo di efficacia e tollerabilità da alcune linee guida per il trattamento dell'insonnia negli adulti di età superiore ai 55 anni (13, 14). La formulazione MRP 2 mg assicura inoltre una standardizzazione di dosaggio rispetto ad altre formulazioni di melatonina non farmaceutiche disponibili in commercio, caratterizzate da un significativo discostamento dal contenuto di melatonina dichiarata e da un variabile grado di contaminazione con derivati del triptofano (15, 16).

Alcuni dati aneddotici della letteratura indicano preliminarmente un effetto terapeutico degli agonisti melatoninergici in alcune specifiche forme di cefalea, in particolare nella cefalea a grappolo (17).

## Conclusioni

Sonno e cefalea sono strettamente correlati. Vari fattori tra cui il coinvolgimento dell'ipotalamo nella fisiopatogenesi degli attacchi di emicrania, lo stile di vita dei soggetti cefalalgici, comorbidità ipniche intrinseche ed effetti iatrogeni contribuiscono alla genesi di alterazioni della qualità e del ritmo del sonno in questi pazienti. Lo studio della melatonina endogena, noto marker della funzione circadiana, ha fatto rilevare pattern alterati di secrezione nei pazienti con cefalea con e senza disturbi del sonno. Lo studio di tali patterns apre

interessanti prospettive per una miglior comprensione dei rapporti fisiopatologici tra cefalea e sonno e per nuovi interventi mirati nel trattamento di alcune forme di cefalea come l'emicrania e la cefalea a grappolo.

## Bibliografia

1. Nappi G, Miceli G, Sandrini G, Martignoni E, Lottici P, Bono G. Headache temporal patterns: towards a chronobiological model. *Cephalalgia*. 1983; S1 :21-30
2. Ødegård SS, Engstrøm M, Sand T, Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study J Headache Pain. 2010 Jun;11(3):197-206
3. Jiyoung K., Soo-Jin C., Won-Joo K., Kwang Ik Y., Chang-Ho Y. and Min Kyung C. Insufficient sleep is prevalent among migraineurs: a population-based study J Headache Pain. 2017; 18(1): 50.
4. Yang CP, Wang SJ. Sleep in Patients with Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(9):39.
5. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139:1987-1993.
6. Masruha MR, de Souza Vieira DS, Minett TS, Cipolla-Neto J, Zukerman E, Vilanova LC, Peres MF. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin concentrations in acute migraine. *J Headache Pain*. 2008 ;9(4):221-224.
7. Masruha MR, Lin J, de Souza Vieira DS, Minett TS, Cipolla-Neto J, Zukerman E, Vilanova LC, Peres MF. Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels are depressed in chronic migraine and several comorbidities. *Headache*. 2010 Mar;50(3):413-419.
8. Bruera O, Sances G, Leston J et al. Plasma melatonin pattern in chronic and episodic headaches: evaluation during sleep and waking. *Funct Neurol*. 2008 ;23(2):77-81.
9. Naegel S, Huhn JI, Gaul C, Diener HC, Obermann M, Holle D. No Pattern Alteration in Single Nocturnal Melatonin Secretion in Patients With Hypnic Headache: A Case-Control Study *Headache*. 2017 Apr;57(4):648-653.
10. Gelfand AA, Goadsby PJ. Headache. The Role of Melatonin in the Treatment of Primary Headache Disorders. 2016; 56(8):1257-1266.
11. European Medicines Agency. Circadin: Product Information (SPC). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000695/WC500026811.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000695/WC500026811.pdf) Accessed 2017
12. Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia Expert Opin Pharmacotherap. 2012 Apr; 13(6):895-905.
13. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010;24:1577-601.
14. López Trigo JA, González P, Merino M, García P. En: Álamo C, Gil Gregorio P (eds.). *Guía de Buena Práctica Clínica en Geriatría: Insomnio*. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG); 2015.
15. Cerezo AB, Leal A, Alvarez-Fernandez MA et al. Quality control and determination of melatonin in food supplements. *Journal of food composition and Analysis* 2016; 45: 80-86.
16. Erland LA, Saxena PK. Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content. *J Clin Sleep Med*. 2017 Feb 15;13(2):275-281.
17. Imai N. A Cluster Headache Responsive to Ramelteon, a Selective Melatonin MT1/MT2 Receptor Agonist. *Intern Med*. 2016;55(17):2483-2485.