

## Emicrania ciclica. Dalla comprensione fisiopatologica alle opportunità terapeutiche in pazienti con attacchi di emicrania a periodicità prevedibile

*Michele Viana, Giuseppe Nappi*

Headache Science Center, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia. E-mail: michele.viana@ymail.com

**Riassunto.** In questo articolo ripercorriamo l'ipotesi discronica delle cefalee primarie, formulata da Giuseppe Nappi nel 1983 e che, oltre alla comprensione dei meccanismi sottostanti ad alcune forme di cefalee, ha fornito nuovi punti di vista anche su alcune funzioni del sistema nervoso centrale. L'ipotesi si basava sulla constatazione che alcune forme di cefalea comportavano non solo una disfunzione nel sistema di controllo del dolore ma anche una vulnerabilità della fisiologica organizzazione ritmica del sistema nervoso centrale. Da qui l'idea di un ruolo chiave dell'ipotalamo. Per diversi decenni e grazie all'avvento delle nuove tecnologie (come le neuroimmagini funzionali e gli studi neurofisiologici), questa ipotesi è stata sostenuta da dati scientifici. Da questi elementi si è poi riusciti a passare a un supporto terapeutico per una delle patologie che più creano disabilità al mondo: l'emicrania.

**Parole chiave:** emicrania, ipotalamo, ipotesi discronica, periodicità

«CYCLIC MIGRAINE. FROM PATHOPHYSIOLOGICAL UNDERSTANDING TO THERAPEUTIC OPPORTUNITIES IN PATIENTS WITH MIGRAINE ATTACKS SHOWING PREDICTABLE PERIODICITY»

**Summary.** This article retraces the dyschronic hypothesis of primary headaches formulated by Giuseppe Nappi in 1983 – a hypothesis that, in addition to an explanation of the mechanisms underlying some forms of headache, also offers new perspectives on some of the functions of the central nervous system. The hypothesis was based on the observation that these headache forms involve not only a dysfunction in pain control systems, but also a vulnerability of the rhythmic physiological organisation of the central nervous system. Hence the idea that the hypothalamus plays a key role. Over several decades, and thanks to the advent of new technologies (such as functional neuroimaging and neurophysiological studies), scientific data have been produced in support of this hypothesis. On the basis of the above it has since been possible to focus on therapeutic support for one of the main diseases responsible for generating disability worldwide: migraine.

Key words: migraine, hypothalamus, dyschronic hypothesis, periodicity

«LA MIGRAÑA CÍCLICA. DE LA COMPRESIÓN FISIOPATOLÓGICA A LA OPORTUNIDAD TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON ATAQUES DE MIGRAÑA A PERIODICIDAD PREVISIBLE»

**Resumen.** En este artículo volvemos sobre la hipótesis discronica de cefaleas primarias, formulada por Giuseppe Nappi en 1983 que, además de la comprensión de los mecanismos subyacentes a algunas formas de cefaleas, ha proporcionado nuevas perspectivas sobre algunas de las funciones del sistema nervioso central. La hipótesis se basó en el hallazgo de que algunas formas de dolor de cabeza no sólo implicaban una

disfunción en el sistema de control del dolor, sino también una vulnerabilidad de organización rítmica fisiológica del sistema nervioso central. De aquí surge la idea de un papel clave del hipotálamo. Durante varias décadas, y con el advenimiento de nuevas tecnologías (como la neuroimagen funcional y estudios neurofisiológicos), esta hipótesis ha sido apoyada por datos científicos. De estos elementos se ha podido pasar a un soporte terapéutico para una de las enfermedades que generan más discapacidad en el mundo: la migraña.

**Palabras claves:** migraña, hipotálamo, hipótesis discrónica, periodicidad.

L'emicrania è la terza patologia più frequente a livello mondiale e recentemente è stata classificata come la settima patologia che causa più disabilità (1). Da sola crea più disabilità di tutte le patologie neurologiche messe assieme (1). Essa è caratterizzata dalla ricorrenza di attacchi di mal di testa assai disabilitanti sia per l'intensità del dolore, che per la presenza di svariati sintomi associati (che possono comprendere nausea, vomito, fastidio a luci/rumori/odori, difficoltà a concentrarsi, spossatezza, vertigini, intolleranza ai movimenti). Il fatto che l'emicrania colpisce molte persone (circa il 14% della popolazione), soprattutto persone che stanno per il resto bene e sono nel pieno della loro attività lavorativa e sociale (l'emicrania arriva a colpire una donna su 4 tra i 30 e i 40 anni) e che consiste in attacchi disabilitanti che durano giorni, spiega perché è stata classificata come la settima patologia che causa più disabilità a livello mondiale.

L'emicrania deriva da una predisposizione dell'individuo, dovuta in gran parte a cause genetiche. E' infatti noto da diverse decadi che la maggior parte dei pazienti emicranici presentano almeno un parente che soffre di un mal di testa simile (spesso sulla linea materna - madre, nonna o zie).

Non vi è però solo la genetica, oltre alla suscettibilità del paziente possono entrare in gioco i fattori scatenanti (in inglese "trigger"), che aumentano significativamente la possibilità che si manifesti l'attacco di emicrania.

Anni di attente osservazioni hanno permesso di comprendere che molti di questi fattori tendono a ricorrere con periodicità, con ciclicità ben definita. L'interazione tra questi fattori e la suscettibilità (il *trait* - *trait*) del paziente, può generare quindi attacchi con caratteristiche temporali specifiche e altamente prevedibili (da qui il modello cronobiologico e l'ipotesi discronica delle cefalee del Prof. G. Nappi) (2).

Alcuni di questi fattori, chiamati appunto di "sincronizzazione" (o desincronizzazione) sono definiti "interni", come le variazioni dei bioritmi ormonali (ad esempio le variazioni periodiche degli ormoni sessuali femminili, che regolano i cicli mestruali), il ciclo sonno/veglia, mentre altri sono "esterni", come l'alternarsi della luce e del buio, l'alternarsi delle stagioni, le abitudini di vita (orario dei pasti, turni di lavoro, ritmi riposo-attività/h 24).

Sulla base di queste osservazioni, Giuseppe Nappi nel 1983 formulò quindi l'**ipotesi discronica** delle cefalee primarie, secondo cui alcune di queste forme di cefalea (come appunto l'emicrania) sono sostenute non solo da disfunzioni nei sistemi di controllo del dolore, ma anche da una vulnerabilità della fisiologica organizzazione ritmica del sistema nervoso centrale (2). In effetti alcuni autori in passato avevano suggerito un qualche ruolo di malfunzionamento dei nostri "orologi biologici" nella patogenesi di alcune forme di cefalea primaria (3-5) (figura 1).

Dopo la formulazione di questa ipotesi, numerosi studi sono stati intrapresi con l'obiettivo di stabilire relazioni tra questi fattori, i modelli di cefalea primaria e i cambiamenti nei parametri bioumorali, neurovegetativi e neurofisiologici nell'uomo. Tuttavia, molti di questi studi sono stati abbandonati dopo pochi anni a causa di numerose limitazioni metodologiche, legati principalmente alla tecnologia in quel periodo disponibile.

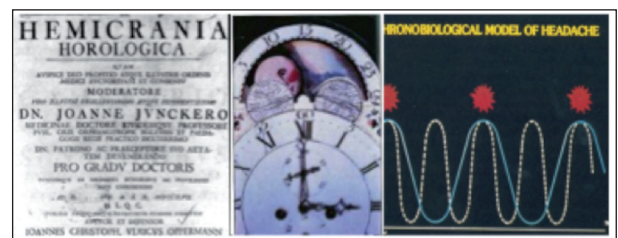


Figura 1.

In tempi più recenti, studi di neuroimaging funzionale hanno invece permesso di dare un supporto scientifico a queste prime intuizioni. Nel 1998, uno studio PET ha mostrato che alla base degli attacchi di cefalea a grappolo vi era l'attivazione ipsilaterale nell'ipotalamo posteriore (6). Molto più recentemente, è stato dimostrato che l'ipotalamo viene attivato principalmente nelle prime fasi di attacchi di emicrania (7). Lo studio che ha portato a questo risultato è stato ritenuto così importante che ha ricevuto il premio Harold G. Wolff Lecture conferito dalla American Headache Society, al Congresso Internazionale delle Cefalee di Boston nel 2013 (8).

Le teorie del Prof. Nappi del 1983 sostenevano non solo che i cambiamenti ambientali potevano portare all'insorgenza di attacchi di mal di testa in pazienti sensibili, ma anche che questa sensibilità (il "terreno" - il "tratto") poteva variare ritmicamente nel corso del tempo. Questa ulteriore intuizione è stata confermata solo molti anni dopo, quando è stata dimostrata attraverso gli studi neurofisiologici condotti dal gruppo di Liegi. Infatti il Prof. Schoenen e colleghi hanno dimostrato che i pazienti con emicrania presentano esclusive caratteristiche neurofisiologiche, le quali potevano variare a seconda di quando il paziente viene studiato (9): nel periodo intercriticale (tra attacchi), durante un attacco, o semplicemente prima di un attacco (10,11).

Le intuizioni prima e le evidenze scientifiche poi hanno poi anche supportato le indicazioni al trattamento dell'emicrania. Approcciando l'argomento possiamo dire che la terapia antiemicranica si può dividere in due grandi gruppi categorie. Una prima è denominata igienico-comportamentale: essa consiste nell'individuazione e nell'evitamento dei fattori scatenanti (per quanto possibile), nel mantenere la massima regolarità dei ritmi biologici del paziente (orari dei pasti, dieta bilanciata, ritmo sonno-veglia, ritmi lavorativi) e nello svolgimento di attività fisica in modo regolare. In seconda battuta abbiamo la terapia farmacologica che consiste in due tipi di trattamento, che possono agire in modo diverso in relazione ai fattori scatenanti. Esiste una terapia preventiva (detta anche di profilassi) che ha lo scopo di ridurre la soglia di suscettibilità del paziente (il "tratto"), rendendolo meno vulnerabile ai fattori scatenanti. E' poi a disposizione anche una tera-

pia da assumere al bisogno. Questi farmaci, cosiddetti sintomatici, si possono dividere in 2 categorie: quelli aspecifici (antinfiammatori non steroidei e analgesici non antinfiammatori) e quelli specifici (triptani ed ergotaminici). Le Linee guida terapeutiche USA raccomandano in generale l'uso di terapie specifiche per gli attacchi emicranici di intensità moderata-severa (12).

Le linee guide europee (13) consigliano come trattamento di prima linea per gli attacchi emicranici i triptani e gli antinfiammatori, mentre la diidroergotamina (l'ergotaminico più utilizzato) si raccomanda nei pazienti con frequenti recidive delle crisi di emicrania, attacchi di lunga durata o attacchi che tendono ad occorrere con periodicità prevedibile - associati quindi a fattori scatenanti prevedibili, quali i flussi mestruali, i weekend, i primi 2/3 giorni di ferie, i lavori stagionali. Questa predilezione per la diidroergotamina (DHE) per condizioni di questo genere è dovuta al fatto che il farmaco presenta una lunga emivita con bassi tassi di recidiva della crisi. Infatti è noto che i tassi di recidiva relativi ai triptani si aggirano intorno ad un 30%, come descritto nella metanalisi di Ferrari (14) in cui vengono analizzati i risultati di 53 studi sui triptani, mentre i tassi di recidiva della DHE variano dal 10 al 18%, come riportato nella recente review di Silberstein (15).

È da segnalare che la DHE è disponibile in diverse formulazioni, le quali possono incidere sulla durata dell'effetto del farmaco. Infatti mentre la via intravenosa o nasale hanno una medio-corta emivita, quella orale ha una lunga emivita. Nonostante l'introduzione relativamente recente di farmaci come i Triptani, è importante, per il medico che si appropria a trattare le cefalee, considerare l'impiego della DHE soprattutto in pazienti con attacchi di emicrania a periodicità prevedibile (miniprofilassi ciclica).

## Note

- Durata dell'attacco emicranico: variabile da 4 a 72 ore.
- Intensità dell'attacco emicranico: variabile da moderata (il dolore limita lo svolgimento delle attività della vita quotidiana) a severa (il dolore impedisce lo svolgimento delle attività della vita quotidiana).
- Frequenza: variabile da bassa (1-2 attacchi al mese),

intermedia (3-5 attacchi al mese), elevata (da 6 attacchi in poi). Se gli attacchi incidono complessivamente per più di 15 giorni al mese per almeno 3 mesi l'emicrania si dice cronica.

- **Recidiva:** situazione che si verifica quando l'attacco di emicrania viene stroncato dall'assunzione di un farmaco ma ricompare entro 24 ore. L'incidenza della recidiva, dipende da diverse variabili: legate alle caratteristiche fenotipiche di quel determinato attacco, da caratteristiche genetiche del paziente, e soprattutto dal tipo di farmaco. Solitamente più il farmaco ha un'emivita lunga, più la recidiva occorre con meno frequenza. Ovviamente è implicito che il farmaco debba prima risultare efficace nel stroncare l'attacco.

## Bibliografia

1. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2163–96
2. Nappi G., Micieli G., Sandrini G., Martignoni E., Lottici P., Bono G. Headache temporal patterns: towards a chronological model. *Cephalalgia* 1983;3(Suppl 1):21–30
3. Selby G., Lance J.W. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:23–32
4. Pearce J. *Migraine: Clinical Features, Mechanisms and Management*. Springfield, IL: Charles C. Thomas 1969
5. Nappi G., Sjaastad O. Foreword. *Cephalalgia* 1983; 3(Suppl 1): 1
6. May A., Bahra A., Büchel C., Frackowiak R.S., Goadsby P.J. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998; 352: 275–8.
7. Maniyar F.H., Sprenger T., Monteith T., Schankin C., Goadsby P.J. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 2014; 137: 232–41
8. Maniyar F.H., Sprenger T., Schankin C. Investigating the premonitory phase of migraine with H215O PET. *Cephalalgia* 2013;33(Suppl 8):12
9. Schoenen J., Wang W., Albert A., Delwaide P.J. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur J Neurol* 1995;2:115–22
10. Judit A., Sándor P.S., Schoenen J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia* 2000;20: 714–719
11. Coppola G., Di Lorenzo C., Schoenen J., Pierelli F. Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain* 2013;14:65
12. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55(6):754–62
13. Evers S., Afra J., Frese A., Goadsby P.J., Linde M., May A., Sándor P.S.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968–81
14. Ferrari M.D., Goadsby P.J., Roon K.I., Lipton R.B. Triptans (serotonin, 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22(8):633–58
15. Silberstein S.D., Kori S.H. Dihydroergotamine: a review of formulation approaches for the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2013;27(5):385–94