



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento Specialità Mediche

Scuola di Specializzazione in Neurologia

Direttore Prof. Ubaldo Bonuccelli

Tesi di Laurea

Emicrania cronica refrattaria:

efficacia e tollerabilità di OnabotulinumtoxinA nell'esperienza clinica

Relatore:

Prof. Ubaldo Bonuccelli

Candidato:

Mina Grippa

Anno Accademico 2015-2016

INDICE

1. RIASSUNTO.....	4
2. INTRODUZIONE.....	12
2.1 Emicrania: aspetti generali, sottotipi, epidemiologia e costi.....	12
2.2 Emicrania: meccanismi e ipotesi fisiopatologiche.....	15
2.3 Emicrania cronica.....	33
2.4 Emicrania Cronica Refrattaria.....	38
1. Criteri di definizione.....	38
2. Epidemiologia.....	42
3. Fisiopatologia.....	43
4. Terapia.....	49
- OnabotulinumtoxinA (indicazioni, meccanismo d'azione).....	59
3. OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	64
4. MATERIALI E METODI.....	66
3.1 Pazienti e scale cliniche di valutazione.....	66
3.2 Metodica.....	70
3.3 Analisi statistica.....	74
4. RISULTATI.....	75
5. DISCUSSIONE.....	81
6. BIBLIOGRAFIA.....	100
7. TABELLE.....	111
8. APPENDICE.....	114

1. RIASSUNTO

L'emicrania è un comune disturbo neurologico, spesso disabilitante, caratterizzato dalla presenza di diversi sottotipi e dall'associazione con molteplici comorbidità.

La sua presentazione clinica, così come il suo decorso, risultano ampiamente variabili; alcuni pazienti mantengono una bassa frequenza di attacchi, mentre una piccola percentuale, anche se significativa (stimata intorno al 3% annuo) va incontro a trasformazione da forma episodica a cronica in un arco di tempo variabile. Quest'ultima si definisce come una cefalea che si manifesta per 15 giorni o più al mese costituendo una condizione di marcata disabilità accompagnata da severa compromissione della qualità di vita, frequentemente associata a disfunzioni intercritiche nel *daily living*, abuso di farmaci, alterazioni del pattern sonno-veglia e disturbi d'ansia e dell'umore che, a loro volta modulano, reciprocamente e negativamente, l'espressione clinica dell'emicrania.

Lo studio ha avuto l'obiettivo di valutare il profilo di efficacia e tollerabilità della tossina botulinica di tipo A in un campione omogeneo di pazienti la cui emicrania rispondesse non solo ai criteri diagnostici vigenti per emicrania cronica (ICHD-3 BETA), ma anche che si fosse dimostrata refrattaria ovvero resistente a precedenti multipli trattamenti preventivi, somministrati a dosi idonee e per periodi adeguati.

Dopo la sua iniezione in specifici siti a livello di collo, testa e spalle, la neurotossina viene internalizzata all'interno dei neuroni sensitivi e motori presenti nelle vicinanze. A questo livello determina il clivaggio del complesso SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor*), che ha la funzione di favorire i processi di fusione e rilascio delle vescicole sinaptiche.

L'internalizzazione della tossina nei motoneuroni determina l'inibizione del rilascio di acetilcolina esitando in una paralisi muscolare; a livello dei neuroni sensitivi, che innervano la cute e i muscoli, invece, può inibire il rilascio di neurotrasmettitori proinfiammatori. Si potrebbe pensare che il ruolo terapeutico svolto dalla tossina nell'emicrania cronica sia rappresentato proprio dall'inibizione della secrezione di mediatori proinfiammatori dai terminali trigeminali, responsabili della sensitizzazione centrale e periferica

In un periodo di tempo compreso tra marzo 2015 e marzo 2016 sono stati arruolati consecutivamente 31 pazienti, afferenti al Centro per la Diagnosi e Cura delle Cefalee della Clinica Neurologica dell'Università di Pisa, rispondenti ai criteri stabiliti (età maggiore di 18 anni, presenza di emicrania cronica con abuso di sintomatici, refrattarietà ad almeno due classi principali di farmaci profilattici antiemicranici).

La somministrazione di tossina botulinica di tipo A è avvenuta in regime ambulatoriale per via intramuscolare tramite ago da 30 gauge da 0,5 inch con iniezioni da 0,1 ml (5 unità).

Al primo ciclo di terapia sono state iniettate 155 U.I. di OnabotulinumtoxinaA secondo protocollo standard in 31 siti. Le iniezioni sono state effettuate in 7 aree specifiche dei muscoli della testa e del collo: corrugatore (10 unità), procero (5 unità), frontale (20 unità), temporale (40 unità), occipitale (30 unità), cervicale paraspinale (20 unità) e trapezio (30 unità). Ad eccezione del muscolo procero, nel quale è necessario eseguire l'iniezione in un solo sito impari, in tutti gli altri siti sono state effettuate iniezioni bilateralmente, metà unità a destra e metà a sinistra della linea mediana.

Alla seconda e alla terza somministrazione, invece, i pazienti hanno ricevuto il dosaggio pieno del farmaco pari a 195 U.I. in 39 siti. Le 40 unità addizionali, sono state così distribuite: 10 unità rispettivamente per i muscoli occipitale e temporale in 2 siti e 20 unità per il trapezio in 4 siti.

In occasione della prima somministrazione di OnabotulinumtoxinA (T0) e della terza, avvenuta dopo 6 mesi (T1), a tutti i pazienti è stato somministrato un questionario strutturato per valutare le caratteristiche clinico-anamnestiche della cefalea.

Questo ha permesso di analizzare l'andamento longitudinale di parametri descrittivi di malattia [frequenza (numero di giorni di cefalea per mese), gravità del dolore (Verbal Numeric Scale, VNS), numero di assunzioni di farmaci sintomatici per mese, disabilità (Headache Impact Test, HIT-6), allodinia cutanea (Allodynia Symptoms Check-list 12, ASC-12)] pre e post-trattamento; e l'esistenza di condizioni coesistenti e comorbidi quali occorrenza di fatica (Fatigue Severity Scale, FSS) e presenza di indicatori di disturbi d'ansia e dell'umore (Generalized Anxiety Disorder, GAD-7 e Patient Health Questionnaire, PHQ-9) al fine di valutare il possibile ruolo dell'impiego della tossina botulinica di tipo A nell'*outcome* clinico complessivo.

Trenta pazienti sono giunti al controllo a sei mesi, uno soltanto ha interrotto il trattamento dopo il primo ciclo per effetti collaterali indesiderati (modificazione ad "ala di gabbiano" del profilo palpebrale bilaterale).

Per quanto riguarda le caratteristiche demografiche della popolazione 23 (76,7%) erano donne e 7 (23,3%) erano uomini con un'età espressa in anni pari a Me=50,5 IQR=30.

Tutti i pazienti avevano alle spalle una lunga storia di malattia emicranica la cui durata espressa in anni era di Me=30 IQR= 50.

La frequenza degli attacchi emicranici al T0 delineava un pattern quotidiano con una mediana di Me=30 IQR=14.

Infine, l'abitudine all'abuso di farmaci sintomatici aveva una durata in anni pari a Me=10 IQR=20.

Dal confronto delle variabili quantitative a T0 e a T1 è risultato che a sei mesi la frequenza degli attacchi è scesa a Me=14 IQR=26 ($p=0,000$; $r=0,50$). Al T0, inoltre, tutti i pazienti presentavano cefalea cronica quotidiana (30 giorni di cefalea al mese); al *follow-up* a 6 mesi, invece, ben 16 pazienti ritornavano ad un pattern episodico presentando una riduzione degli attacchi al di sotto del cut-off dei 15 giorni/mese.

Nel presente campione oggetto di studio tutti i pazienti presentavano una storia di abuso di farmaci sintomatici di lunga durata (in anni di Me=10 IQR=20), in particolare al T0 tutti i pazienti avevano diagnosi di overuse di sintomatici (in accordo con i criteri ICHD-3 BETA: 10 assunzioni mese per triptani e analgesici di combinazione e 15 assunzioni mese per FANS): 14 pazienti facevano abuso di triptani, 11 di FANS e 5 di analgesici di combinazione (Me=20 IQR=30).

A seguito del trattamento con OnabotulinumtoxinA la riduzione del consumo di sintomatici è risultata significativa scendendo a valori di Me=10 IQR=30 ($p=0,000$; $r=0,51$). Al T1, infatti, 18 pazienti riducevano il consumo di farmaci scendendo al di sotto dei valori soglia stabiliti per le

rispettive classi farmacologiche per la diagnosi di abuso; dodici pazienti, invece, rimanevano “abusatori” di sintomatici: 8 di triptani, 2 di FANS e 2 di analgesici di combinazione. Tale risultato indica una minore necessità di ricorrere al farmaco sintomatico per la gestione dell’attacco emicranico, a sua volta espressione del miglioramento clinico raggiunto in termini di ridotta frequenza degli attacchi e intensità del dolore.

La fatica è stata definita come “una soggettiva mancanza di energia mentale o fisica, che è percepita dal soggetto come interferente con le attività della vita quotidiana” e rappresenta un disturbo frequentemente riportato nella pratica clinica, che può interferire significativamente con le attività della vita quotidiana.

La riduzione del sintomo fatica nel gruppo di studio è risultata statisticamente significativa passando da un valore di Me=47 IQR=54 a Me=36 IQR=54 ($p=0,009$; $r=0,34$).

Al T0, infatti, 25 pazienti presentavano un valore di FSS al di sopra del cut-off di 27, indicativo di livelli patologici di fatica. Al controllo a sei mesi solo in venti hanno mantenuto un valore di FSS al di sopra di tale soglia, evidenziando un miglioramento nella restante quota di pazienti in seguito alla somministrazione della tossina botulinica.

Il trattamento con OnabotulinumtoxinA si associa, dunque, ad abbattimento del numero di attacchi cefalalgici e alla riduzione

nell'assunzione di farmaci sintomatici e produce un effetto positivo nel ridurre le disfunzioni interictali, caratteristiche dello "spettro" emicranico, come il sintomo fatica e migliorare complessivamente la qualità di vita dei pazienti.

Variazioni in senso migliorativo ma non significative hanno riguardato: il grado di disabilità causato dall'emicrania, l'entità dell'allodinia, l'intensità del dolore e la presenza e gravità di disturbi d'ansia e depressione.

Oltre all'efficacia è stata valutata anche la tollerabilità di OnabotulinumtoxinA: trattandosi di una terapia locale giova, infatti, di scarsi effetti collaterali peri-post procedurali.

In accordo al buon profilo di tollerabilità descritto in letteratura anche nella nostra casistica un solo paziente ha interrotto il trattamento per la comparsa di un effetto collaterale post-procedurale (modificazione ad ala di gabbiano del profilo del sopracciglio).

I risultati ottenuti hanno consentito di evidenziare un ruolo importante della terapia con tossina botulinica nel ridurre la frequenza degli attacchi emicranici. In particolare in 16 pazienti su 30 è stato possibile ripercorrere lo "spettro" emicranico in senso migliorativo, consentendo il ritorno ad un *pattern* di tipo episodico. La regressione dell'emicrania ha determinato a

sua volta importanti vantaggi in termini di riduzione del sintomo fatica e cessazione dell'abuso di farmaci sintomatici.

L'efficacia di OnabotulinumtoxinA documentata in questa indagine in pazienti affetti da emicrania cronica e refrattaria appare estremamente promettente potendo costituire un valido strumento terapeutico in una tipologia di pazienti per definizione farmacoresistenti; questi dati sono ancora più incoraggianti tenuto conto che sono stati stimati in fase relativamente precoce, ossia a 6 mesi dall'inizio della terapia con OnabotulinumtoxinA, a seguito di due trattamenti regolarmente ripetuti ad intervalli di tre mesi. Numerosi dati di letteratura, infatti, suggeriscono come l'attività terapeutica della tossina botulinica di tipo A, in accordo agli ipotizzati meccanismi d'azione, possa essere ritenuta "cumulativa" ovvero trovare massima espressione in cronico, tanto che almeno 3 somministrazioni trimestrali sono ritenute periodo minimo di trattamento per stimare nel singolo soggetto l'efficacia e quindi l'indicazione a proseguire o meno l'impiego di tale approccio terapeutico.

La significativa riduzione nella frequenza degli episodi può, infine, avere implicazioni prognostiche ulteriormente più significative; è ben noto, infatti, che l'elevata ricorrenza delle manifestazioni emicraniche appare, secondo alcuni dati in letteratura, correlata all'occorrenza di modificazioni morfofunzionali encefaliche, in particolare: alterazioni strutturali a carico

della sostanza bianca, lesioni silenti simil-infartuali e modificazioni volumetriche a carico della sostanza bianca. Un'alta frequenza di attacchi appare correlare anche con l'insorgenza di caratteristiche alterazioni anatomiche a carico del grigio periacqueduttale.

Dal momento che diversi studi metanalitici ed evidenze di letteratura identificano nell'emicrania sia con che senz'aura un fattore di rischio cerebrovascolare, di cui l'interessamento parenchimale potrebbe costituire un *hallmark*, la messa a punto di strategie terapeutiche che riescono a modulare in senso riduttivo la frequenza emicranica, come ha mostrato l'OnabotulinumtoxinA in questo studio, può condizionare favorevolmente la prognosi complessiva dei pazienti, risultato ancora più significativo tenuto conto della condizione di cronicità e farmacoresistenza al *baseline*.

2. INTRODUZIONE

2.1 Eemicrania: aspetti generali, sottotipi, epidemiologia e costi

Aspetti generali e sottotipi. L'emicrania è un comune disturbo neurologico, spesso disabilitante, caratterizzato dalla presenza di diversi sottotipi e dall'associazione con molteplici comorbilità.

È una cefalea primaria caratterizzata da attacchi ricorrenti della durata di 4-72 ore. Il dolore, a localizzazione prevalentemente unilaterale, di gravità moderata-severa e qualità pulsante, è aggravato da attività fisiche e si associa a nausea e/o fotofobia e/o fonofobia (ICHD-III beta).

L'emicrania si suddivide in due sottotipi principali: l'emicrania senz'aura e l'emicrania con aura o classica. Quest'ultima si caratterizza per la presenza di sintomi neurologici focali reversibili, che precedono o più raramente accompagnano la comparsa del dolore. La cefalea può, talora, non avere le caratteristiche del dolore emicranico e altre volte essere completamente assente, delineando quella che viene definita "aura sine emicrania". I sintomi si sviluppano gradualmente nell'arco di 5-20 minuti e hanno una durata massima di un'ora; i più frequenti sono di tipo visivo, più rari sono quelli sensitivi o del linguaggio.

L'emicrania può essere preceduta da sintomi premonitori che possono comparire da qualche ora a 1-2 giorni prima dell'attacco: astenia, fono/fotofobia, difficoltà di concentrazione, sbadigli, nausea e

modificazioni del carattere. Questi sintomi premonitori consentono al paziente di predire correttamente l'arrivo di un attacco nel 70% dei casi (Kelman 2004).

L'insorgenza di un attacco emicranico può essere favorita da "fattori scatenanti": una serie di fattori esogeni ed endogeni, che da soli o in combinazione, sono in grado di agire su una condizione di instabilità endogena del controllo nocicettivo.

L'identificazione di questi fattori di rischio è importante per attuare una serie di norme igienico-comportamentali allo scopo di: ridurre la frequenza degli attacchi e aumentare la risposta a terapia profilattiche e sintomatiche. Tutto questo conduce ad una riduzione del rischio complessivo di trasformazione verso forme croniche (Bigal et al. 2006).

La diagnosi di emicrania è clinica, in accordo con i criteri IHS. L'assenza di una corrispondenza con i suddetti criteri e/o l'insorgenza in età avanzata, un cambiamento nella presentazione clinica dell'attacco, un'aura di durata maggiore di un'ora, devono far sospettare una cefalea secondaria da inquadrare mediante neuroimmagini.

Epidemiologia e costi. L'emicrania riguarda più del 10% della popolazione mondiale, con una prevalenza del 18% nel sesso femminile e del 6% in quello maschile. La prevalenza varia in base all'età e alla razza (più frequente nei bianchi), aumenta a partire dai 12 fino ai 55 anni, con un picco nella fascia d'età compresa tra i 25 e i 45 anni; poi

diminuisce gradualmente raggiungendo, dopo i 70 anni, una prevalenza di circa il 7-8% nel sesso femminile e del 3-4% nel sesso maschile. La gravità del quadro clinico viene valutata in base alla media di attacchi o di giorni di emicrania riferita agli ultimi tre mesi; si vede che tale valore risulta maggiore nel sesso femminile rispetto al maschile (Lipton et al. 2001). Studi di popolazione mostrano che la maggior parte degli emicranici sperimenta da 1 a 7 attacchi per anno (Rasmussen et al. 1991). Una frequenza elevata determina importanti conseguenze sulla quotidianità dei pazienti, riducendo in maniera importante la capacità di partecipare ad eventi familiari e sociali. Se si considera l'impatto determinato da ogni singolo attacco, l'emicrania si colloca al settimo posto tra le malattie più disabilitanti al mondo (Steiner et al. 2013). Più del 53% degli emicranici riporta una notevole riduzione della qualità della vita a causa dell'emicrania, che si configura, pertanto, come una condizione spesso invalidante. Circa il 31% degli emicranici perde almeno un giorno di lavoro o di scuola a causa dell'emicrania e in oltre la metà dei casi viene riportata una notevole riduzione in termini di rendimento lavorativo o scolastico (Lipton et al. 2001). La disabilità è relativa agli attacchi acuti e si associa a disfunzioni intercritiche in termini di scarso rendimento diurno e maggiore manifestazione del sintomo fatica rispetto a soggetti sani di controllo (Stronks et al., 2004; Lucchesi et al., 2013).

L'emicrania si associa a notevoli costi socio-economici, sia diretti, relativi all'accesso a servizi sanitari, sia indiretti, intesi come giornate di lavoro perse e riduzione della produttività.

Si stima che in Europa, il costo medio annuo per ciascun paziente sia di € 1222. Il 93% della spesa è rappresentata da costi indiretti, di cui: due terzi attribuibili ad una riduzione della produttività e un terzo a giornate di lavoro perse. Tra i costi diretti, che rappresentano una piccola percentuale del totale, il peso principale è dato dalla spesa per le cure ambulatoriali e a seguire da quella per esami diagnostici, ospedalizzazione e cure profilattiche (Linde et al., 2012).

2.2 Emicrania: meccanismi e ipotesi fisiopatologiche

L'esatto meccanismo fisiopatologico responsabile dell'emicrania rimane ancora oggi non ben definito ed oggetto di studio. Sono state avanzate diverse teorie che hanno cercato di spiegarne la patogenesi.

Per anni la comunità scientifica è stata influenzata dalle teorie di Wolff, basate sull'osservazione della distensione dell'arteria temporale superficiale durante l'attacco emicranico (Wolff et al.1953). L'emicrania veniva vista, meramente, come il risultato di un processo vascolare, portando a quella che viene definita "teoria vascolare". Secondo quest'ultima la dilatazione delle arterie dello scalpo, della dura e della pia madre sarebbe responsabile del caratteristico mal di testa, attraverso

uno stiramento delle fibre dolorifiche trigeminali che innervano tali vasi (Levy e Burstein 2011). Il carattere pulsante del dolore, una riduzione della pulsazione delle arterie extracraniche dopo somministrazione intravenosa di ergotamina (Graham e Wolff 1938) e la capacità di alcune sostanze vasodilatanti (istamina, CGRP e nitroglicerina) di indurre un attacco (Kaiser e Russo, 2013), supporterebbero tale teoria. Olsen e colleghi, in un gruppo di 11 pazienti con emicrania classica, usarono il metodo di inalazione dello Xenon per dimostrare una riduzione regionale della circolazione cerebrale. Il fenomeno iniziava dalla regione occipitale partendo nel momento in cui comparivano i sintomi neurologici focali tipici dell'aura (Olsen et al. 1987).

Qualche anno più tardi, Woods e colleghi, dimostrarono attraverso sofisticate misurazioni, una riduzione del flusso ematico cerebrale a partenza occipitale e diffusione frontale. L'alterazione accompagnava la comparsa di un attacco emicranico con aura visiva (Woods et al. 1994).

Qualche anno più tardi Cutter e colleghi, attraverso una risonanza magnetica in perfusione, dimostrarono una riduzione del flusso ematico cerebrale in regione occipitale durante l'insorgenza dell'aura (Cutter et al. 1998).

Tuttavia, uno studio con SPECT, condotto da Ferrari e colleghi, su 20 pazienti mostrava l'assenza di alterazioni focali nel flusso ematico cerebrale prima e dopo un attacco di emicrania senz'aura, anche in

seguito a somministrazione sottocute di 6 mg di sumatriptan (Ferrari et al. 1995).

Sembra quindi che la teoria vascolare non sia sufficiente per spiegare l'origine di un attacco emicranico. In seguito è stata, infatti, proposta la teoria neurovascolare, che individua la causa dell'emicrania in meccanismi sia neurali che vascolari. Tale teoria si basa sugli studi di Moskowitz (1984), secondo cui l'origine del dolore emicranico è da attribuire ad un processo di "infiammazione neurogena sterile". La stimolazione antidromica delle fibre C trigeminali, da parte di triggers sconosciuti, provocherebbe il rilascio di mediatori quali sostanza P, CGRP (Calcitonine Gene Related Peptide) e neurochinina A. Questi neuropeptidi andrebbero a indurre fenomeni di vasodilatazione, stravasamento di proteine plasmatiche nella dura madre, attivazione e degranolazione di mastociti, che a loro volta sarebbero responsabili dell'innesco del dolore emicranico (Messlinger, 2009). A sostegno di questa ipotesi farmaci antiemicranici come sumatriptan ed ergotamina sono in grado di bloccare fenomeni come lo stravasamento plasmatico e il rilascio di neurotrasmettitori come il CGRP (Buzzi e Moskowitz 1992). Confermano questa teoria anche: la presenza di edema e arrossamento palpebrale e/o l'aumento del CGRP nel sangue refluo della vena giugulare esterna durante l'attacco emicranico (Goadsby et al., 1990). La teoria trigeminovascolare si basa sull'attivazione del sistema

trigeminovascolare. Quest'ultimo si compone di neuroni pseudo-unipolari che risiedono nel ganglio trogeminale. Questi neuroni inviano afferenze a livello dei vasi della pia e della dura madre e proiezioni efferenti dirette ai neuroni di secondo ordine del nucleo caudale trigeminale. Il ganglio fornisce fibre sensitive per tutti i tessuti anteriori del cranio ed è suddiviso in tre branche (oftalmica, mandibolare e mascellare): quella oftalmica svolge il ruolo principale nella patogenesi dell'emicrania. Il ganglio trigeminale, quindi, fornisce fibre afferenti per le meningi (compresa la dura madre) e per le arterie intracraniche. Le afferenze meningeae sono polimodali, per la maggior parte nocicettive, sensibili a stimoli termici, meccanici e chimici. Le fibre sensitive trigeminali proiettano prima al nucleo trigeminale caudale. La stimolazione sensitiva delle fibre meningeae porta all'espressione di neuroni c-FOS positivi in tale nucleo. Quest'ultimi, in un secondo momento, proiettano al nucleo posteriore del talamo, dove input ascendenti vengono inviati verso le aree corticali superiori.

Nel processo patogenetico risulta coinvolto anche il ganglio sfenopalatino, che contiene fibre parasimpatiche coinvolte nel controllo autonomo dei vasi intracranici. Inoltre i neuroni del ganglio sfenopalatino contengono PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide) che come il CGRP avrebbe attività vasodilatante.

Nonostante sia noto il ruolo del sistema trigeminovascolare nella patogenesi dell'emicrania, non si conoscono ancora i meccanismi che portano all'attivazione di tale sistema.

Alcuni studi hanno dimostrato l'esistenza di due possibili vie di attivazione: una vede la presenza di siti triggers nel tronco encefalico, l'altra considera la presenza di disfunzioni corticali.

A supporto della prima ipotesi, Weiller e i suoi collaboratori, utilizzando scansioni PET durante un attacco emicranico spontaneo, dimostrarono un aumento del flusso ematico, controlaterale alla sede del dolore, a livello di strutture deputate alla modulazione del dolore e del controllo vasomotorio come: il grigio periacqueduttale (PAG), il nucleo dorsale del rafe e il locus coeruleus (LC). L'aumento dell'attività neuronale veniva riscontrato anche a livello di altre aree corticali, come la corteccia cingolata anteriore, probabilmente implicata nella risposta emozionale al dolore. Dopo la somministrazione di sumatriptan e la conseguente scomparsa della sintomatologia algica, rimanevano attive solo le aree del tronco encefalico (Weiller et al. 1995). Questo dimostra la presenza di una disregolazione dei nuclei del tronco encefalico, nel controllo nocicettivo e vasomotorio, tale da favorire l'insorgenza di un attacco emicranico. Successivamente Afridi et al., confrontando scansioni PET ottenute durante attacchi spontanei di emicrania con quelle relative al periodo intercritico, evidenziavano un'augmentata attivazione della

regione dorsale del ponte durante l'attacco. Questo dimostrava un ruolo importante delle strutture del tronco encefalico nell'attacco emicranico (Afridi et al. 2005).

Queste osservazioni hanno permesso di ipotizzare la presenza di un meccanismo integrativo caratterizzato da un *primum movens* a livello del tronco encefalico, e da successive alterazioni delle vie sensitive, nocicettive e di controllo del calibro vascolare (Levy et al., 2010).

L'altra ipotesi è che possa esserci un collegamento tra attivazione del sistema trigeminovascolare e CSD (cortical spreading depression).

Il concetto di CSD è stato introdotto da Leão, nel 1944, per spiegare il fenomeno dell'aura emicranica. Successivamente si è ipotizzato che tale meccanismo potesse spiegare anche la patogenesi dell'emicrania comune. La CSD è un fenomeno caratterizzato dalla lenta propagazione di un'onda di depolarizzazione neuronale e gliale (2-6 mm/min) seguita da una fase di soppressione neuronale di durata più o meno lunga (Wolthausen et al. 2009). La CSD si associa ad un'importante alterazione dei gradienti ionici con aumentata perdita di K^+ , aumentato afflusso intracellulare di Na^+ e rilascio di neurotrasmettitori. L'iperefflusso di K^+ conduce ad un aumento della concentrazione del potassio extracellulare, condizione favorente la trasmissione dell'onda di depolarizzazione. In particolare la CSD ha inizio quando questa concentrazione supera il valore soglia (geneticamente determinato) di

10-12 mM in un volume minimo di tessuto cerebrale (1 mm³ nei roditori), e questo può essere favorito da ischemia transitoria, traumi o esposizione ad amminoacidi eccitatori. Più recentemente è stato dimostrato che la propagazione della CSD è favorita dall'attivazione dei recettori glutammatergici N-metil-D-aspartato (NMDA) in seguito al rilascio di glutammato (Eikermann- Haerter, Ayata. 2010). La CSD si associa ad alterazioni del flusso ematico, infatti, la fase di depolarizzazione è caratterizzata da un'iperemia regionale, mentre la fase di soppressione neuronale si caratterizza per una condizione di relativa oligoemia (Wolthausen et al. 2009).

La CSD sembra agire direttamente, modificandoli, anche sui sistemi di neurotrasmissione e neuromodulazione. Tramite attivazione di geni a rapida espressione quali C-fos sembra aumentare la produzione di fattori di crescita e di mediatori dell'infiammazione come interleuchina-1-beta, TNF- alfa e glutammato.

Considerato il breve periodo di latenza intercorrente tra l'aura e l'insorgenza del dolore emicranico, si è giunti a ipotizzare il possibile ruolo della CSD anche nell'emicrania comune (Eikermann- Haerter, Ayata. 2010).

I mediatori, rilasciati in concomitanza con la propagazione dell'onda di depolarizzazione, sembra siano in grado di diffondere verso le leptomenigni. A questo livello determinano attivazione dei nocicettori

piali, infiammazione neurogena locale e attivazione persistente dei nocicettori durali, coinvolti nella genesi dell'attacco emicranico (Moskowitz et al., 1993).

La CSD potrebbe, propagandosi attraverso le vie discendenti, attivare il sistema nocicettivo trigeminovascolare dando inizio al dolore emicranico (Moskowitz et al., 1993).

Questa ipotesi viene supportata dall'aumentata espressione di C-Fos (marker di attivazione neuronale) nei neuroni del nucleo caudale trigeminale ipsilaterale dopo CSD (Moskowitz et al., 1993; Bolay et al., 2002).

Ulteriori conferme al possibile ruolo della CSD nella patogenesi dell'emicrania derivano da studi di elettrofisiologia condotti da Zhang e colleghi. Questi studi hanno mostrato l'attivazione di almeno il 50% dei nocicettori meningei anche dopo un solo CSD (Zhang, 2010).

La CSD può manifestarsi in qualsiasi regione della sostanza grigia cerebrale (pur essendo maggiormente favorita in alcune regioni piuttosto che altre) (Somjen, 2001); questo ha fatto ipotizzare la possibile esistenza di fenomeni CSD-like in regioni silenti del sistema nervoso centrale. Queste sarebbero capaci di attivare il sistema trigeminovascolare anche negli attacchi di emicrania senz'aura. Purtroppo però non disponiamo ancora di sufficienti prove a sostegno di tale ipotesi.

Sebbene siano stati individuate le strutture coinvolte nella patogenesi dell'emicrania, ancora adesso non si conoscono bene quali possano essere i fattori capaci di scatenare attacchi nei soggetti predisposti. A tal proposito è stata elaborata la "teoria centrale".

Secondo questa teoria l'emicrania è il risultato di una reazione neurovascolare a improvvisi cambiamenti dell'ambiente interno o esterno dell'individuo. Ognuno ha un "soglia emicranica," ereditaria, con un grado di suscettibilità che varia in base alla creazione di un equilibrio tra eccitazione e inibizione a vari livelli del sistema nervoso (Lance 1993).

Questa condizione si associa ad un'aumentata eccitabilità neuronale, più evidente a livello della corteccia cerebrale, della sostanza grigia periacqueduttale, del locus coeruleus, dei nuclei del rafe, e del talamo. In particolare, Welch et al., dimostravano attraverso studi di risonanza magnetica la presenza di depositi di Ferro a livello del PAG nei pazienti con emicrania episodica e con emicrania cronica (destinati ad aumentare con la durata della malattia). Questo dato correla con un'anormale attività metabolica neuronale, che secondo Welch sarebbe capace di spiegare il possibile ruolo del PAG come "generatore" dell'attacco emicranico (Welch et al. 2001).

Studi di elettrofisiologia, condotti su pazienti emicranici nel periodo interictale, hanno dimostrato una maggiore ampiezza dei potenziali

corticali sensitivi evocati, a dimostrazione della presenza di questo stato di ipereccitabilità neuronale (Schoenen J, 2006).

Tecniche di stimolazione magnetica transcranica sono state spesso utilizzate sui pazienti emicranici e hanno evidenziato una riduzione della soglia per l'induzione di scotomi scintillanti. È possibile, pertanto, che tali fenomeni visivi siano una probabile conseguenza dello stato di ipereccitabilità corticale tipica degli emicranici (Gerwig et al. 2005).

Alla base di questa ipereccitabilità neuronale, inoltre, potrebbe esserci uno squilibrio nel funzionamento del metabolismo ossidativo mitocondriale: tale sistema riveste un ruolo molto importante per il corretto funzionamento del sistema nervoso centrale.

L'alterazione del sistema mitocondriale si esplicherebbe con un aumento del Ca^{2+} intracellulare (alterazione dei gradienti ionici, con conseguente instabilità di membrana), un'aumentata produzione di radicali liberi (aumento dello stress ossidativo) e una riduzione della fosforilazione ossidativa (deficit energetico neuronale). In particolare si ritiene che la riduzione della produzione energetica possa essere responsabile di squilibri nell'eccitabilità corticale (Yorns e Hardison, 2013).

Studi di spettroscopia a risonanza magnetica con P^{31} hanno dimostrato un'alterazione del metabolismo ossidativo cerebrale sia durante l'attacco emicranico, sia nel periodo intercritico. Una ridotta attività mitocondriale potrebbe essere alla base di una riduzione della soglia per

l'insorgenza di attacchi emicranici, aumentando ad esempio la suscettibilità alla propagazione di CSD (Sparaco et al., 2006).

Recenti studi hanno riscontrato nell'emicrania la presenza di anomalie di tipo metabolico nella sintesi di neurotrasmettitori e neuromodulatori.

I principali sistemi contribuenti alla genesi dell'attacco emicranico sono: sistema serotonergico, sistema peptidergico (CGRP), ossido nitrico, sistema orexinergico, glutammatergico, dopaminergico e gabaergico.

Il ruolo fondamentale svolto dal sistema serotonergico nella patogenesi dell'attacco emicranico è stato evidenziato da diversi studi.

Nell'emicrania, sono coinvolti i recettori 5-HT_{2B-2C}, la cui stimolazione a livello endoteliale porterebbe alla liberazione di ossido nitrico (NO) e quindi a vasodilatazione. Brewerton e i suoi colleghi nel 1988 dimostrarono che la somministrazione di m-clorofenilpiperazina (mCPP), agonista dei recettori 5HT_{2C} della serotonina, è in grado di provocare attacchi di cefalea con caratteristiche emicraniche in individui predisposti (Brewerton et al. 1988). A tal proposito si deve ricordare il ruolo del pizotifene come antagonista di tali recettori, che soprattutto in passato ha trovato un largo impiego nell'ambito della profilassi emicranica.

L'attivazione dei recettori serotonergici 5-HT_{1B-1D} induce vasocostrizione, blocco dell'infiammazione neurogena e riduzione della sintomatologia cefalalgica; farmaci come triptani e derivati

dell'ergot esplicano la loro azione antiemicranica agendo come agonisti di tali recettori.

I recettori serotoninergici 5-HT_{1F} sono localizzati nel nucleo e nel ganglio trigeminale; la loro attivazione inibisce le efferenze provenienti da queste strutture nervose, anche se in maniera minore rispetto ai recettori 5HT_{1B-1D} (Goadsby et al., 2003). Grazie alla loro mancanza di effetti a livello vascolare, agonisti dei recettori 5HT_{1F} , sono in fase di studio come possibile nuova classe di farmaci antiemicranici; questi, infatti, potrebbero essere utilizzati nei soggetti che hanno controindicazioni all'uso di farmaci con attività vasocostrittrice (Ferrari et al. 2010).

Un ruolo importante, nella patogenesi dell'emicrania, è svolto anche dal sistema peptidergico del Calcitonine Gene Related Peptide (CGRP), un potente vasodilatatore che viene rilasciato in seguito all'attivazione del sistema trigeminovascolare. La sua concentrazione plasmatica aumenta durante l'attacco emicranico e i suoi livelli correlano con la severità dello stesso (Juhasz et al. 2003; Goadsby, Lipton et al. 2002).

L'iniezione intravenosa di CGRP è in grado di indurre un attacco emicranico nel 57-75% dei pazienti emicranici, ma non nei controlli. Il 28% di tali pazienti inoltre manifestava aura emicranica (Lassen et al. 2002; Hansen et al. 2010).

Il rilascio del CGRP dai neuroni trigeminali avviene sia a livello periferico, in corrispondenza della dura madre, sia a livello centrale e riguarda ampie regioni del sistema nervoso. A livello periferico il CGRP agisce favorendo degranulazione dei mastociti durali e vasodilatazione, attraverso il suo legame a specifici recettori presenti rispettivamente sulla superficie dei mastociti durali e sulle cellule muscolari lisce della parete dei vasi. La degranulazione dei mastociti induce, a sua volta, il rilascio di fattori infiammatori o proinfiammatori, come il fattore di necrosi tumorale alfa. Quest'ultimi, a loro volta, sarebbero responsabili dell'innescò di un circuito di rinforzo che conduce ad un ulteriore rilascio di CGRP; tutto ciò determina il protrarsi dell'attacco emicranico (Raddant e Russo, 2011).

I recettori per il CGRP sono presenti anche a livello della corteccia cerebrale, del grigio periacqueduttale, del sistema limbico e dell'ipotalamo, e svolgono un ruolo importante nella neuromodulazione del dolore emicranico.

Il CGRP sembra inoltre avere un ruolo importante nella genesi della fotofobia, una condizione di aumentata sensibilità alla luce che compare durante l'attacco emicranico, e in alcuni pazienti in misura minore anche nel periodo intercritico. Il suo ruolo nella fotofobia è stato evidenziato da Reeber et al., che attraverso l'iniezione intracerebrale di CGRP in topi aveva indotto un atteggiamento di fastidio nei confronti della luce

(Recober et al. 2009). Come neuromodulatore il CGRP può determinare un aumento della frequenza di scarica neuronale, e questo può condurre ad un'amplificazione oltre la soglia dolorosa di stimoli sensoriali, apparentemente innocui, in individui suscettibili (Raddant e Russo, 2011).

Dato il ruolo importante di CGRP nell'emicrania sono tuttora in fase di studio farmaci, in particolare anticorpi monoclonali umanizzati anti-CGRP, che potrebbero avere un ruolo nel prevenire l'insorgenza dell'emicrania (Dodick et al., 2014).

Studi recenti hanno dimostrato un ruolo del sistema orexinergico nella regolazione del sistema trigeminovascolare; l'orexina A e B sono neuropeptidi sintetizzati nell'ipotalamo, che oltre a svolgere un ruolo nella regolazione dell'appetito e del ritmo sonno veglia, regolano anche la nocicezione (Holland e Goadsby, 2007). In particolare l'orexina A è in grado di bloccare il sistema trigeminovascolare se iniettata per via endovenosa o direttamente nell'ipotalamo posteriore; l'orexina B invece non sembra avere attività neuromodulatoria sul sistema trigeminovascolare se iniettata per via endovenosa, mentre sembra avere un ruolo facilitante se iniettata nell'ipotalamo posteriore.

Anche il sistema glutammatergico risulta coinvolto nella patogenesi dell'emicrania. Il glutammato costituisce il principale neurotrasmettitore di tipo eccitatorio del sistema nervoso centrale; viene prodotto dai

neuroni che presentano recettori di tipo 5-HT_{1B/1D/1F} presenti a livello di strutture coinvolte nella nocicezione: il nucleo trigeminale caudale, il ganglio trigeminale e il talamo ventrobasale (Ma 2001). Il glutammato sarebbe, quindi, implicato nella genesi sia del dolore emicranico che dell'aura emicranica, essendo coinvolto nei meccanismi responsabili della CSD, dell'attivazione trigeminovascolare e della sensitizzazione centrale (Ramadan 2003). Antagonisti dei recettori per il glutammato N-metil-D-aspartato (NMDA) e α -amino-3-idrossi-5-metilsoxazolo-4-propinato (AMPA), sono capaci di ridurre l'espressione di C-FOS (marker di attivazione neuronale) a livello dei neuroni del nucleo trigeminale caudale, dopo somministrazione intracisternale di capsaicina (Classey et al., 2001; Mitsikostas et al., 1999).

I recettori kainato sarebbero coinvolti nelle modificazioni dei vasi durali che avvengono durante l'attacco emicranico; pare che la loro attivazione sia responsabile di un aumentato rilascio di CGRP da parte delle fibre trigeminali, che come è noto, rappresenta uno dei principali promotori del processo di vasodilatazione neurogena a livello della dura madre (Andreu et al., 2009).

In uno studio di Sang e colleghi, la somministrazione intravenosa di LY293558 e LY466195, antagonisti dei recettori AMPA e Kainato, riducevano il dolore emicranico e la sintomatologia associata all'attacco

(nausea, foto-fonofobia) nei due terzi dei pazienti (Sang et al. 2004; Johnson et al., 2008).

Il GABA è il più importante neurotrasmettitore inibitorio del SNC e svolge un ruolo importante nella modulazione della soglia del dolore. È nota l'efficacia di terapie antiepilettiche nella profilassi dell'emicrania, come il Valproato di Sodio e il Topiramato, entrambi ad azione agonista gabaergica. A parte questa evidenza, non esistono altri studi a sostegno di un possibile ruolo del GABA nella patogenesi emicranica (D'Andrea et al., 2012).

Il ruolo del sistema dopaminergico nella patogenesi dell'emicrania è stato confermato da numerosi studi; in particolare, tecniche di immunoistochimica hanno dimostrato la presenza di recettori dopaminergici di tipo D₁ e D₂ a livello del nucleo trigeminale caudale.

La presenza di sintomi premonitori tipici dell'attacco emicranico (nausea, vomito, stasi gastrica, sbadigli) simili agli effetti collaterali dei farmaci dopamino-agonisti, una maggiore sensibilità dei soggetti emicranici nei confronti dei farmaci dopaminergici e l'efficacia degli antagonisti dei recettori D₂ nel trattamento dell'attacco emicranico, costituiscono conferme al ruolo del sistema dopaminergico nella patogenesi dell'emicrania (Charbit et al., 2010).

Studi su modelli animali hanno evidenziato che la somministrazione diretta di dopamina a livello del nucleo trigeminale caudale svolge un

effetto antinocicettivo sui neuroni attivati da stimoli nocicettivi a livello durale (Bergerot et al., 2007).

I neuroni del sistema trigeminovascolare vengono tonicamente modulati dal nucleo A11 dell'ipotalamo, che invia proiezioni inibitorie dirette al midollo spinale e costituisce l'unica via dopaminergica discendente verso la sostanza grigia spinale (Holstege et al., 1996).

Studi compiuti sul ratto hanno evidenziato che, in seguito alla stimolazione elettrica del nucleo A11, si registra un'inibizione della trasmissione nocicettiva dei neuroni del sistema trigemino-vascolare, dopo stimolazione dolorosa cutanea nel territorio di innervazione della branca oftalmica del trigemino e della dura madre. Tale azione inibitoria del nucleo A11 viene meno in seguito alla somministrazione intravenosa di antagonisti dei recettori D₂. La lesione elettrica dei neuroni del nucleo A11 nel ratto determinerebbe, infine, un effetto pro-nocicettivo, permettendo una facilitazione della trasmissione nocicettiva da parte dei neuroni del sistema trigemino-vascolare (Charbit et al. 2009).

Studi su gemelli omozigoti e di popolazione mostrano l'importanza della genetica nella patogenesi della emicrania. Quest'ultima costituisce il risultato finale di un processo di integrazione tra fattori ambientali ed ereditari, configurandosi come un processo a patogenesi multifattoriale.

Si ritiene che l'espressione clinica dell'emicrania sia dovuta per un 60% a fattori genetici e per il restante 40% a fattori di rischio endogeni (es.

età, fluttuazioni ormonali correlate al genere, patologie coesistenti) ed esogeni (es. trauma cranico, stress psico-fisico) che agiscono da fattori scatenanti (Ferrari et al., 2015).

Parenti di primo grado di pazienti emicranici presentano un rischio 1,9 volte maggiore di presentare emicrania senz'aura e un rischio 1,4 volte maggiore di manifestare emicrania con aura rispetto alla popolazione generale (Wessman et al., 2007).

Di recente, studi di associazione genome-wide hanno evidenziato la presenza di 13 varianti di geni di suscettibilità che sono coinvolti in 5 vie principali: trasmissione glutammatergica, sviluppo e plasticità neuronale, trasmissione del dolore, metalloproteinasi, vie metaboliche e di regolazione vasale. Il ruolo di questi geni, tuttavia, rimane ancora non ben conosciuto (Ferrari et al., 2015).

È evidente che alla base dell'emicrania siano presenti fattori genetici a cui si somma l'azione di fattori scatenanti interni ed esterni capaci di scatenare l'attacco emicranico. Diversi geni potrebbero essere coinvolti e interagire reciprocamente determinando quello che viene indicato come "cervello emicranico".

2.3 Eemicrania cronica

L'emicrania presenta un andamento variabile nel corso degli anni.

Può rimanere di tipo episodico (con un numero variabile di attacchi), scomparire completamente o può evolvere verso la cronicizzazione.

L'evoluzione verso la forma cronica riguarda circa il 3% della popolazione ogni anno, interessando una percentuale significativa di pazienti emicranici (Bigal e Lipton, 2008). La prevalenza è dell'1,3% nel sesso femminile e dello 0,5% in quello maschile (Buse et al., 2012).

Si definisce emicrania cronica una cefalea che si manifesta per 15 giorni o più al mese, per almeno tre mesi. Per almeno otto attacchi deve soddisfare i criteri diagnostici dell'emicrania senz'aura e deve essere trattata con successo mediante farmaci antiemicranici come triptani o ergotaminici (ICDH-3 BETA).

L'emicrania cronica deriva dalla trasformazione di forme episodiche attraverso un processo che può durare mesi o anni ed incide pesantemente sulla qualità di vita dei pazienti, riducendo il rendimento lavorativo e la partecipazione ad attività sociali e familiari. La disabilità correlata all'emicrania cronica è prolungata e persistente. Fortunatamente la progressione verso la forma cronica non si ha in tutti i pazienti emicranici, ma esistono dei fattori di rischio per la cronicizzazione, che possono essere divisi in modificabili (frequenza

degli attacchi, obesità, disturbi del sonno, eventi di vita stressanti, comorbilità psichiatriche, abuso di farmaci, allodinia) e non modificabili (età avanzata, sesso femminile, stato socioeconomico modesto, basso livello di istruzione, fattori genetici) (Sacher et al., 2008). Si ritiene che tali fattori di rischio concorrano alla cronicizzazione, anche se il reale meccanismo alla base di questo disturbo non è stato ancora del tutto delineato.

Un'elevata frequenza di attacchi correla con un maggior rischio di cronicizzazione poiché, ripetuti episodi dolorosi possono indurre alterazioni anatomiche e funzionali delle vie di conduzione del dolore e della soglia nocicettiva, con successiva sensibilizzazione a carico neuroni sensitivi di secondo ordine (i cui corpi cellulari sono localizzati nel nucleo trigeminale caudale). Questo fenomeno trova espressione clinica nell'allodinia (percezione di dolore in seguito a stimolazione non dolorosa) (Bigal e Lipton, 2006). Nell'emicrania cronica, infatti, è stata riscontrata una più alta percentuale di allodinia cutanea rispetto ai soggetti con emicrania episodica (Lovati et al., 2007). Questa progressione fisiologica si traduce in una progressione clinica che gradualmente conduce alla cronicizzazione (Bigal e Lipton, 2006).

Un'alta frequenza di attacchi correla anche con l'insorgenza di caratteristiche alterazioni anatomiche che coinvolgono prevalentemente la regione del grigio periacqueduttale (Bigal e Lipton 2006).

I pazienti con emicrania cronica, infatti, presentano a tale livello depositi di Ferro, destinati ad aumentare con la durata della malattia. Il PAG è noto per le sue attività antinocicettive e si ritiene che una sua disregolazione possa essere coinvolta in questo processo di cronicizzazione. Ripetuti attacchi emicranici, comporterebbero un'attivazione continuativa delle vie nocicettive, produzione di radicali liberi e danneggiamento del PAG e di altre strutture anatomiche coinvolte nella patogenesi dell'attacco emicranico (Welch et al., 2001).

La deposizione di ferro sarebbe quindi l'espressione del danneggiamento neuronale progressivo che consegue all'insorgenza di ripetuti attacchi emicranici (Bigal e Lipton 2006).

La presenza di comorbilità è caratteristica dell'emicrania, specie nella sua forma cronica, in particolari sono frequenti: disturbi del sonno, depressione, ansia, sindromi dolorose croniche, fatica e obesità (Cady et al., 2004). Alcune di queste condizioni patologiche possono rappresentare fattori di rischio di progressione.

Il legame tra obesità ed emicrania ad alta frequenza è ampiamente dimostrato (Lipton et al, 2009), si registra una prevalenza dello 0,9% nei soggetti normopeso, 1.6% nei soggetti obesi, per arrivare ad un 2.5% nei soggetti con obesità patologica (Bigal et al., 2006).

Risulta molto importante il rapporto tra disturbi dell'umore e/o ansia ed emicrania, essendo presente un aumento della loro incidenza sia nella

forma episodica, ma soprattutto in quella cronica. Non sempre le comorbilità psichiatriche riscontrate nei pazienti emicranici rispecchiano in pieno i criteri diagnostici del DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

Il rapporto bidirezionale tra disturbi d'ansia ed emicrania, il ruolo di fattori emozionali e stress come triggers di attacchi emicranici, la presenza di alterazioni comportamentali particolarmente evidenti nei soggetti con emicrania cronica, sottolineano un possibile ruolo del sistema limbico nei meccanismi di elaborazione del dolore che conducono all'attacco emicranico. In questo senso è stato proposto il concetto di "disfunzione neurolimbica", secondo il quale esisterebbero alterazioni funzionali nella connessione tra i circuiti di modulazione del dolore a livello del tronco encefalico e centri corticali del sistema limbico. L'interazione fra queste due strutture è reciproca, confermando il rapporto bidirezionale presente tra umore e dolore. La disfunzione della rete neurolimbica è in grado di spiegare le alterazioni intercritiche, la genesi dell'attacco e l'associazione con alcune patologie (fibromialgia, sindrome del colon irritabile, ansia e depressione). L'alterazione di questo network è maggiormente espressa nelle forme croniche e refrattarie (Maizels et al., 2012).

Ulteriori studi hanno dimostrato, infine, la presenza di un'interconnessione tra emicrania, obesità e disturbi dell'umore e/o

ansia, suggerendo un'azione sinergica di queste comorbidità nel processo di cronicizzazione (Vargas et al., 2009).

L'emicrania cronica si associa spesso ad abuso di farmaci sintomatici e questo a sua volta è responsabile della persistenza di un'emicrania ad altra frequenza (MOH, trattata in seguito) e dalla mancanza di risposta a terapie sintomatiche e profilattiche.

L'emicrania cronica da abuso di farmaci sintomatici è una delle forme di più frequente riscontro, infatti, ha una prevalenza dell'1-2% nella popolazione generale e una frequenza maggiore nel sesso femminile e nell'età adulta. Questo permette di ipotizzare che la cronicizzazione si possa stabilizzare nell'età più avanzata. (Aaseth et al., 2008). Si definisce come una cefalea che si presenta per almeno 15 giorni/mese e si associa a eccessiva assunzione di farmaci sintomatici: almeno 10 assunzioni per ergotamina, triptani, oppioidi e analgesici di combinazione e almeno 15 giorni/mese per analgesici comuni (ICHD-III beta).

L'emicrania cronica si associa a scarsa risposta alle terapie profilattiche e vede nell'interruzione dell'overuse dei sintomatici il principale tipo di trattamento. Questo richiede la necessità di interventi di detossificazione/desenstizzazione, effettuati a domicilio o in regime ospedaliero, che spesso vanno incontro ad un alto tasso di recidiva (De Felice et al., 2011, Kristoffersen et al., 2014). Una buona percentuale dei

pazienti sottoposti a detossificazione e sospensione del farmaco di abuso ritorna ad una forma episodica (Martelletti et al., 2014).

2.4 Emicrania cronica refrattaria

1. Criteri di definizione

L'emicrania cronica refrattaria costituisce una condizione estremamente disabilitante, con un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Il termine “refrattaria” fu utilizzato per la prima volta nel 1952 da Reisman, ed enfatizzava la mancanza di risposta ai trattamenti per la cura dell'emicrania.

Come per le altre cefalee primarie non esistono marker biologici utilizzabili per la diagnosi. È necessario, pertanto, definire criteri clinici condivisi che consentano di: inquadrare i pazienti, inviarli a cure specializzate e avviare trial clinici per la ricerca di nuovi trattamenti.

Nel 2007 i membri dell'American Headache Society (AHS) venivano sottoposti ad un sondaggio. I risultati mostravano che il 91% dei partecipanti concordava sulla necessità di definire l'emicrania refrattaria e l'87% riteneva opportuno il suo inserimento nella Classificazione Internazionale delle Cefalee (Shulman et al., 2009).

Da quel momento i tentativi compiuti nell'intento di definire l'emicrania cronica refrattaria sono stati molteplici.

Nel 1993 Shulman e Traumuta proposero una definizione, basandosi su tali criteri: cefalea per più di 15 giorni al mese, assenza di risposta a molteplici terapie profilattiche (somministrate a dosaggi adeguati e per periodi sufficientemente lunghi), assenza di *rebound* da analgesici (Shulman e Traumata, 1993).

Nel 2006 Goadsby e colleghi definivano meglio il concetto di intrattabilità, considerando refrattaria un'emicrania con mancata risposta ad almeno 4 classi di farmaci, usati per la profilassi.

Sottolinearono, inoltre, l'associazione tra emicrania refrattaria e disabilità, intesa come riduzione della qualità della vita (Goadsby et al., 2006).

Due anni dopo, la *Refractory Headache Special Interest Section* (RHSIS) dell'American Headache Society, riprese e rielaborò i criteri proposti in precedenza, proponendone dei nuovi.

In accordo con questa definizione i pazienti con emicrania refrattaria dovevano soddisfare i criteri dell'ICHD-II.

La cefalea doveva avere un impatto importante sulla qualità di vita del paziente, nonostante: eliminazione di fattori scatenanti, modificazione

dello stile di vita e adeguati trattamenti sintomatici (comprendenti triptani, diidroergotaminici e almeno uno tra FANS o analgesici di combinazione) e profilattici.

La definizione richiede che si fosse verificato il fallimento di terapie profilattiche di efficacia riconosciuta, da sole o in combinazione, e che riguardasse almeno due delle quattro classi principali di terapie profilattiche (comprendenti: beta bloccanti, antidepressivi triciclici, calcio antagonisti e anticonvulsivanti). Quest'ultime dovevano essere state somministrate per almeno due mesi e a dosaggi adeguati.

Veniva enfatizzata la necessità di trattare le comorbidità psichiatriche, essendo esse un fattore di cronicizzazione.

Infine, la definizione includeva due variabili: grado di disabilità, valutata tramite la *Migraine Disability Assessment Score (MIDAS)* e la presenza o assenza di abuso di analgesici. L'abuso di farmaci sintomatici costituisce, infatti, un fattore di rischio per la cronicizzazione e per la refrattarietà alle terapie profilattiche (Matthew et al., 1990).

MIDAS è un questionario che, attraverso delle domande ha lo scopo di misurare la quantità di tempo persa a causa del mal di testa nell'arco dei tre mesi precedenti (misurata in giorni). Il risultato del questionario viene espresso da uno score. Valori pari o al di sopra di 11 indicano che il

soggetto ha subito importanti limitazioni nella sua vita quotidiana a causa dell'emicrania.

La definizione dell'RHSIS presentava dei limiti, poiché mentre l'uso dei triptani risulta relativamente comune nella popolazione emicranica, l'uso dei diidroergotaminici è piuttosto raro. Quest'ultimi, infatti, in molti paesi come la Spagna, non sono disponibili.

Per questo nel 2014, con una dichiarazione di consenso, l'*European Headache Federation (EHF)*, rielaborava criteri aggiornati per la diagnosi di emicrania cronica refrattaria.

In accordo con tale definizione la cefalea deve soddisfare i criteri diagnostici per l'emicrania cronica definiti dall'ICHD-III beta in assenza di abuso di farmaci sintomatici. Devono aver fallito almeno tre farmaci (utilizzati per almeno tre mesi e a dosaggi adeguati) appartenenti alle principali classi di agenti profilattici in uso. Devono essere state adeguatamente trattate le comorbidità psichiatriche da parte di un team multidisciplinare.

Devono essere escluse eventuali cause secondarie di emicrania e bisogna intervenire con presidi di detossificazione in caso di abuso di farmaci. Nella dichiarazione di consenso, gli autori definiscono inoltre il significato di efficacia, intesa come una riduzione dei giorni di cefalea di almeno il 50% (Martelletti et al., 2014).

Nonostante tutti gli sforzi compiuti e le definizioni proposte, l'attuale ICDH-3 beta non include precisi criteri diagnostici per l'emicrania cronica refrattaria.

2. Epidemiologia

Definire l'epidemiologia dell'emicrania cronica refrattaria è molto importante dato il suo notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti. La mancanza di criteri validati per molto tempo non ha consentito di condurre studi epidemiologici, quindi i dati a nostra disposizione sono relativamente scarsi.

Lo studio di popolazione, della durata di un anno, condotto a partire dall'ottobre del 2008 in un centro di terzo livello, reclutava 370 pazienti rispondenti ai criteri proposti dall'RHSIS. L'età media dei pazienti era di 43 anni e il 60,8% di essi era di sesso femminile. Diciannove pazienti (5,1%) presentavano emicrania refrattaria e di questi il 79% soddisfacevano i criteri per l'emicrania cronica refrattaria.

Il resto dei pazienti presentava emicrania (46,4%), cefalea tensiva (20,8%) e altre forme di cefalee primarie e secondarie.

Negli emicranici refrattari il risultato del MIDAS aveva uno score medio di 96, e il 36,8% dei soggetti presentava abuso di sintomatici (MOH). Il

tasso di disabilità era maggiore nei pazienti cronicamente affetti e nei soggetti con diagnosi di MOH (Irimia et al., 2011).

Ulteriori studi epidemiologici saranno necessari per delineare meglio quali siano i costi diretti e indiretti e le implicazioni sociali relativi a questa disabilitante patologia.

3. Fisiopatologia

L'esatto meccanismo alla base dell'emicrania refrattaria non è ancora stato individuato. Le funzioni e le strutture cerebrali che possono essere chiamate in causa per spiegare l'eziologia di questa patologia sono molteplici e comprendono, in accordo a recenti revisioni della letteratura: alterazioni nella modulazione corticale e ipereccitabilità della stessa, eterogeneità genetica, cambiamenti strutturali e alterazioni di tipo recettoriale (Schulman, 2013).

Dal momento che l'emicrania costituisce un disordine genetico multifattoriale, si potrebbe ipotizzare che: gli emicranici con maggior grado di disabilità, dolore più severo ed esordio più precoce, possano presentare una "carico" genetico maggiore; quest'ultimo a suo volta potrebbe rappresentare uno dei principali rischi di refrattarietà. Ancora oggi, tuttavia, non ci sono prove a sostegno di questa ipotesi.

Una continua stimolazione dolorosa della regione occipitale e della regione cervicale superiore potrebbe contribuire alla refrattarietà attraverso un processo di sensitizzazione a carico dei neuroni del sistema trigemino-vascolare.

La plasticità del SNC potrebbe favorire la comparsa di alterazioni funzionali e strutturali capaci di spiegare l'emicrania refrattaria.

Studi PET hanno rilevato presenza di alterazioni funzionali a carico del sistema nervoso centrale in forme di emicrania cronica, risultanti in una persistente attivazione della regione pontina.

Una condizione molto frequente tra i pazienti con emicrania refrattaria è l'abuso di farmaci. Si stima che tale associazione interessi l'1% della popolazione occidentale.

L'abuso di farmaci gioca un ruolo importante nel rendere la cefalea "intrattabile"; questo è dimostrato dal fatto che la sospensione del farmaco d'abuso costituisce il cardine del trattamento.

Un aspetto importante della MOH è rappresentato dal fenomeno della sensibilizzazione centrale. Attraverso l'uso di potenziali corticali si è evidenziato una facilitazione nell'elaborazione del dolore sovraspinale nei pazienti con abuso di sintomatici.

La stimolazione elettrofisiologica visiva e uditiva di pazienti con emicrania ad alta frequenza evidenzia una soglia di stimolazione più bassa e una risposta aumentata anche nel periodo intercritico, a conferma di un'aumentata ipereccitabilità neuronale di fondo.

Nonostante ci siano molteplici alterazioni a carico del sistema nervoso centrale nell'emicrania, nessuna si ritiene sia strettamente correlata alla refrattarietà.

Di recente è stato proposto che il dolore cronico possa determinare alterazioni a livello della sostanza grigia cerebrale, in particolare a livello di regioni implicate nella regolazione del dolore (May, 2008).

Evidenze suggeriscono che esiste un difetto di inibizione o una facilitazione dei meccanismi che determinano il dolore emicranico (Vanegas et al., 2004).

L'emicrania refrattaria può essere vista come un disordine dovuto al fallimento dei meccanismi che mettono fine all'attacco emicranico. Individuare tali meccanismi potrebbe consentire una migliore comprensione della fisiopatologia emicranica e portare a nuovi presidi terapeutici per facilitare la fine dell'attacco (Shapiro, 2012).

L'ipereccitabilità neuronale può essere presa in considerazione nell'emicrania cronica.

Un'alterazione nella percezione ed elaborazione del dolore potrebbe spiegare perché gli attacchi di emicrania siano spesso causati da luce, rumori e odori. L'intensità del dolore correla positivamente con quella della foto-osmo-fonofobia. Questo determina una maggiore suscettibilità ai fattori scatenanti l'emicrania e di conseguenza una maggiore frequenza degli attacchi (Aurora et al., 2007).

L'allodinia è più frequente nei pazienti che hanno una lunga storia emicrania cronica (Ashkenazi et al., 2007). Essa costituisce un marker di sensitizzazione centrale. La sua presenza è associata, nel 60% degli emicranici, alla frequenza degli attacchi, all'intensità del dolore e alla disabilità che ne deriva (Lipton et al., 2008).

Non definiti sono i meccanismi con i quali l'ipereccitabilità possa contribuire allo sviluppo di una condizione di refrattarietà.

Sono stati identificati diversi fattori di rischio associati all'emicrania cronica e sebbene essi possono essere coinvolti nella cronicizzazione non è scontato che siano implicati nella genesi dell'emicrania refrattaria. I fattori di rischio di maggior riscontro includono: disturbi dell'umore, abuso di farmaci sintomatici, disturbi del sonno e obesità.

È importante indagare in ambito clinico su eventuali stati d'ansia, attacchi di panico, flessione del tono dell'umore. È pertanto utile un

confronto diretto con il paziente o in altri casi con i familiari del paziente.

A meno di soggetti già seguiti in ambito psichiatrico, può essere difficile identificare agevolmente alterazioni del tono dell'umore. Molti emicranici riferiscono situazioni di “stress” quale principale trigger dell’attacco emicranico (Andress-Rothrock et al., 2010), e questo può essere indice di ansia, attacchi di panico o depressione.

Tutti i pazienti dovrebbero essere invitati a compilare dei test che possono aiutare nell'identificazione di forme subcliniche di depressione (es. Beck Depression Test o Zung Self-Rating Anxiety Scale).

L'ansia si associa ad una maggiore frequenza di attacchi e ad un maggior grado di disabilità; questo a sua volta aumenta la componente ansiosa determinando un circolo vizioso che si autoalimenta.

I disturbi dell'umore possono contribuire alla progressione della cefalea e possono determinare una minore risposta alle terapie. Numerose evidenze dimostrano che i disturbi psichiatrici determinano una progressione dell’emicrania dalla sua forma episodica a quella cronica fino alla forma refrattaria. Le comorbilità psichiatriche, infatti, si associano ad abuso di farmaci sintomatici, che a sua volta favorisce la trasformazione dell’emicrania (Baskin et al., 2006).

L'ansia e la depressione, inoltre, hanno un ruolo nel ridurre l'adesione alle cure, conducendo ad un fallimento delle stesse. I pazienti depressi tendono a scoraggiarsi facilmente di fronte alla mancanza di risultati tempestivi; i soggetti ansiosi, per paura degli effetti collaterali, spesso non seguono la giusta titolazione dei farmaci preventivi e l'adesione protratta ai trattamenti profilattici e questo a sua volta conduce all'abuso di farmaci sintomatici (Saper, 2006).

Le alterazioni dell'umore possono inoltre indurre o aumentare la percezione del dolore. Tali alterazioni possono rendere i pazienti refrattari alle terapie farmacologiche attraverso cambiamenti a lungo termine a carico delle terminazioni sinaptiche coinvolte nella nocicezione. I neuroni coinvolti nella trasmissione del dolore sono modulati dalle strutture limbiche attraverso la sostanza grigia periacqueduttale e il midollo rostrale ventromediale. Questo spiega come ansia e depressione possano aumentare la percezione del dolore (Dodick, 2008).

Tutte ciò può, inoltre, rendere i soggetti resistenti alle terapie profilattiche, come risultato di cambiamenti epigenetici nei circuiti di trasmissione del dolore.

Dato che molti pazienti con emicrania cronica refrattaria presentano un uso quotidiano di analgesici, per molti autori l'approccio con

detossificazione/desensibilizzazione costituisce un passaggio cruciale nel loro trattamento (Olesen, 2012). Altri invece affermano che debba essere incoraggiato, ma non lo ritengono essenziale (Diener, 2011).

In ogni caso è necessario educare i pazienti all'uso corretto dei farmaci sintomatici per evitare situazioni di abuso.

È noto che l'obesità determina un certo grado di infiammazione sistemica, in quanto favorisce il rilascio da parte degli adipociti di fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF- α), CGRP, e altre citochine proinfiammatorie come interleuchina-6 (IL-6) (Bigal et al., 2007). Gli adipociti secernono, inoltre, adiponectina che ha azione pronocicettiva. Disfunzioni nelle vie di segnalazione del sistema orexinergico ipotalamico, coinvolte nello sviluppo dell'obesità, potrebbero svolgere un ruolo anche nella progressione dell'emicrania. Il sistema orexinergico, infatti, modula l'attività del sistema trigeminovascolare mediante l'azione sul nucleo trigeminale caudale (Holland et al., 2005). L'obesità, infine, si associa ad altri disordini, come la depressione e la Sindrome delle apnee ostruttive del sonno, che a loro volta potrebbero favorire il processo di cronicizzazione.

4. Trattamento

Il trattamento dell'emicrania refrattaria si avvale di: terapia farmacologica e procedure interventistiche.

Terapia farmacologica. La scelta di una terapia sintomatica e di una terapia preventiva deve basarsi su specifiche linee guida. Le classi di farmaci profilattici a disposizione sono le stesse utilizzate nell'emicrania episodica: beta bloccanti, calcio antagonisti, anticonvulsivanti e antidepressivi.

La definizione proposta dall'RHSIS (Schulman et al., 2008) può servire come paradigma per trattare l'emicrania di quei pazienti che sono stati definiti come refrattari. I criteri proposti comprendono indicazioni terapeutiche da utilizzare nella pratica clinica.

È necessario iniziare con basse dosi del farmaco, aumentandole gradualmente fino al raggiungimento della dose terapeutica. Una titolazione graduale consente di contenere gli eventuali effetti collaterali iniziali e di migliorare la tollerabilità del nuovo farmaco e l'adesione al trattamento.

Studi clinici mostrano che la massima efficacia di un farmaco viene raggiunta solo dopo un adeguato periodo di somministrazione, generalmente di sei mesi.

Prima di escludere un farmaco è necessario, quindi, verificare che questo sia stato somministrato correttamente. Solo in questo caso, si potrà valutare la sua efficacia e l'entità degli effetti collaterali ad esso associati.

Talvolta l'inefficacia di un farmaco deriva da una assunzione non continuativa, perché i pazienti hanno paura degli effetti collaterali.

Solo raramente un farmaco diventa inefficace a causa dello sviluppo della tolleranza. La tolleranza farmacologica si definisce come la riduzione dell'efficacia del farmaco non correlata alla sua concentrazione. La tachifilassi, il rapido sviluppo di completa tolleranza, è invece dovuta a fenomeni di desensitizzazione a carico del recettore. La tolleranza crociata, invece, si verifica quando in seguito all'induzione di tolleranza da parte di un farmaco, una seconda molecola con meccanismo d'azione simile, risulta anch'essa inefficace (Rizzoli e Loder, 2011).

Le terapie profilattiche per l'emicrania possono diventare inefficaci a causa di diversi meccanismi: ad esempio una variazione nell'espressione o nella progressione della malattia (Loder e Rizzoli, 2011).

Nel momento in cui la cefalea diventa molto frequente, bisogna accertarsi che il paziente sia "compiante". A volte i pazienti con emicrania refrattaria assumono le terapie profilattiche in maniera discontinua, perché le loro cefalee divengono meno frequenti, pensano di essere guariti o semplicemente sono stanchi di assumere quotidianamente dei farmaci. Si rende necessario rieducare spesso il paziente circa il ruolo della terapia preventiva.

Quando non si è certi del motivo per cui si è avuto un peggioramento del quadro clinico, si possono ruotare diversi farmaci o somministrarne due contemporaneamente.

Più farmaci possono sovrapporsi per brevi periodi: si titola gradualmente un farmaco fino a raggiungere la sua dose terapeutica, mentre l'altro viene ridotto gradualmente fino alla sospensione. Ulteriore alternativa, specie in presenza di comorbidità, è rappresentata dalla terapia di associazione, che permette l'uso di farmaci con differenti meccanismi d'azione. Diversi studi hanno sostenuto l'uso della terapia di combinazione nella prevenzione dell'emicrania soprattutto nelle forme refrattarie (Krymchantowski et al., 2006). È stato proposto di usare più farmaci per controllare l'emicrania e le comorbidità ad essa associate (Silberstein et al., 2007; Peterlin et al., 2008).

La terapia di associazione ha dimostrato di essere più efficace nella prevenzione dell'emicrania rispetto al singolo farmaco profilattico. Anche nei pazienti che mostrano una scarsa risposta alle terapie sintomatiche può essere utile una politerapia (Lance, 1981; Wilkinson, 1983).

La combinazione di proclorperazide e diidroergotamina endovena è molto efficace quando usata come trattamento di salvataggio in casi d'emergenza (Callahan, 1986). Peroutka affermò che il razionale dalla

politerapia sintomatica nell'emicrania, consiste nell'utilizzare diversi agenti terapeutici in combinazione, ciascuno diretto contro una precisa via di segnalazione coinvolta (Peroutka, 1998). Questi sistemi comprendono la via serotoninergica, l'infiammazione e la trasmissione dopaminergica. Una possibile triplice terapia comprende, pertanto, un agonista dopaminergico, un antinfiammatorio e un triptano (Krymchantowski et al., 2006).

Più recentemente sono stati ridiscussi vantaggi e limiti rispettivamente della monoterapia e della politerapia: la somministrazione del singolo farmaco è generalmente gravata da un minor numero di effetti collaterali e tollerabilità e consente di definire univocamente efficacia o inefficacia (D'amico, 2012). La politerapia può essere associata a un maggior numero di effetti collaterali, minore chiarezza nell'identificare il contributo delle singole molecole sia all'efficacia che alla tollerabilità, tuttavia il possibile intervento su target ovvero su meccanismi d'azione diversi, può amplificare le possibilità di successo come dimostrato per esempio dall'associazione topiramato e nortriptilina (Casucci et al., 2012; Krymchantowski et al., 2012).

Oltre ad usare diverse terapie profilattiche in combinazione può essere utile somministrare alcune sostanze, come Vitamina B2, coenzima Q, ossido di magnesio e petasites. La loro efficacia clinica è stata dimostrata

per il trattamento dell'emicrania episodica (Holland et al., 2012). Nell'emicrania refrattaria non sono ancora state valutate. Si ritiene, però, che possano offrire un beneficio aggiuntivo, migliorando la risposta globale alle terapie profilattiche, a fronte di un basso rischio di effetti collaterali.

Procedure interventistiche. Al contrario delle terapie farmacologiche, le procedure di trattamento locale (ad eccezione della tossina botulinica) non sono state sottoposte a studi randomizzati e controllati.

Possibili approcci terapeutici sono rappresentati dal blocco del nervo periferico, dalla stimolazione nervosa o dall'iniezione di tossina botulinica.

Il blocco dei nervi periferici deve essere considerato nei pazienti con emicrania refrattaria (Ashkenazi e Levin, 2010). L'iniezione di anestetici locali, fornisce un sollievo temporaneo locale, a cui si associa un beneficio a lungo termine, dovuto probabilmente a modificazioni secondarie delle vie nocicettive cerebrali (Afridi et al., 2006). I nervi più frequentemente coinvolti sono: piccolo e grande occipitale, auricolotemporale, sopraorbitario e sopratrocleare. Il blocco del nervo periferico può essere effettuato o come singolo trattamento acuto o a intervalli regolari.

La stimolazione nervosa (ONS) è utilizzata per diversi tipi di cefalee primarie croniche refrattarie (Saper et al., 2011; Lambru e Matharu, 2012). Diversi studi suggeriscono una sua efficacia nell'ambito dell'emicrania cronica e nella cefalea cronica quotidiana.

In un piccolo gruppo di pazienti con emicrania cronica ed emicrania cronica refrattaria è stata usata una combinazione di ONS e di neurostimolazione sovraorbitaria. I risultati hanno mostrato un'efficacia maggiore rispetto al solo utilizzo della ONS (Reed et al., 2010).

La stimolazione del nervo vago è stata utilizzata in 4 donne con emicrania cronica refrattaria e depressione. I risultati della sperimentazione hanno dimostrato benefici sia per la depressione che per l'emicrania cronica (Proietti Cecchini et al., 2004).

Un paziente con emicrania cronica refrattaria trattato con un impianto di stimolazione auricolotemporale ha riportato una riduzione dell'intensità del dolore e un miglioramento della qualità di vita nell'arco di 16 mesi (Simopoulos et al., 2010).

La stimolazione magnetica transcranica è efficace e ben tollerata nell'emicrania con e senza aura (Clarke et al., 2006; Lipton et al., 2010). L'uso nei pazienti con emicrania refrattaria non è stato studiato.

La tossina botulinica di tipo A (BTA) è l'unica, tra le procedure interventistiche, ad essere stata approvata per la cura dell'emicrania cronica.

BTA è una proteina che inibisce il rilascio di acetilcolina dai terminali presinaptici, di CGRP e di sostanza P.

Due studi di fase tre hanno supportato l'efficacia della BTA per l'emicrania cronica, anche in presenza di abuso di farmaci sintomatici (Aurora et al., 2010; Diener et al., 2010).

L'efficacia del BTA nell'ambito dell'emicrania cronica è stata confrontata con quella del Topiramato, farmaco ritenuto tra i più efficaci nella profilassi di questo quadro, (Cady et al., 2010; Mathew et al., 2009), evidenziando un miglioramento sovrapponibile nei due gruppi di pazienti selezionati.

Un unico studio in pazienti con emicrania cronica refrattaria, seppure condotto con alcuni limiti metodologici, ha dimostrato che l'uso della BTA è capace di ridurre la frequenza di attacchi debilitanti e l'utilizzo dei triptani (Oterino et al., 2010).

OnabotulinumtoxinA: indicazioni e meccanismo d'azione

I dati derivanti da diversi studi indicano che la somministrazione della tossina botulinica può alleviare il dolore refrattario in diverse condizioni cliniche.

La tossina agisce inibendo il rilascio di alcuni neurotrasmettitori da parte delle vescicole presinaptiche, clivando proteine che si trovano a livello o in prossimità della membrana vescicolare.

Negli ultimi vent'anni l'uso di questa tossina ha migliorato significativamente la gestione di spasticità, disturbi del movimento, e sindromi da iperattività autonoma (Jankovic et al., 2008).

I risultati derivanti da studi su animali hanno evidenziato la presenza di un effetto analgesico della tossina. Questo ha dato inizio ad una serie di ulteriori indagini che hanno dimostrato risultati promettenti anche nell'uomo.

Le neurotossine, ottenute dal *Clostridium Botulinum*, agiscono inibendo la trasmissione a livello della giunzione neuromuscolare e neuronale (Pearce et al., 1997; Schiavo et al., 1994). Dei sette sierotipi di neurotossina, il tipo A è stato quello più impiegato nell'ambito di studi preclinici e clinici.

In accordo con le linee guida dell'AAN (American Academy of Neurology) le patologie trattabili con l'onabotulinumtoxinA sono state classificate in quattro gruppi in base al livello di evidenza (Gronseth e French, 2008).

Livello di evidenza	Condizioni cliniche	
A	Distonia cervicale	Livello A: efficacia stabilita e raccomandata
	Emicrania cronica	
	Epicondilite laterale cronica	
B	Nevralgia post-erpetica	Livello B: efficacia probabile; va considerato tra le possibilità di trattamento
	Nevralgia post-traumatica	
	Fascite plantare	
	Artroplastica totale di ginocchio	
C	Allodinia nell'ambito della neuropatia diabetica	Livello C: efficacia possibile; uso a discrezione del medico
	Osteoartrite del ginocchio	
	Dolore pelvico	
	Dolore post-operatorio dopo mastectomia	
	Spasmo e dolore dello sfintere anale dopo emorroidectomia	
U	Sindrome miofasciale	Livello U: non ci sono evidenze né a supporto né a sfavore della terapia, i risultati sono contrastanti
	Cefalea cronica quotidiana	

L'efficacia e la sicurezza della tossina botulinica, come terapia profilattica, negli adulti con emicrania cronica è stata dimostrata da due ampi studi multicentrici PREEMPT [Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy 1 e 2 (Dodick et al., 2010; Diener et al., 2010)].

A seguito di tali evidenze la tossina veniva approvata per il trattamento dell'emicrania cronica in UK e Canada nell'estate 2010, negli USA

nell'ottobre 2010. In Italia l'approvazione per il riconoscimento in scheda tecnica al trattamento dei pazienti affetti da emicrania cronica è avvenuta nel 2012.

Meccanismo d'azione La tossina botulinica di tipo A agisce inibendo il rilascio di mediatori eccitatori. Essa, infatti, impedisce la fusione delle vescicole intracellulari, contenenti tali mediatori, alla membrana cellulare (Humeau et al., 2000; Dolly e Aoki, 2006).

Dopo la sua iniezione in specifici siti a livello di collo, testa e spalle, la neurotossina viene internalizzata all'interno dei neuroni sensitivi e motori presenti nelle vicinanze. A questo livello determina il clivaggio del complesso SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor*), che ha la funzione di favorire i processi di fusione e rilascio delle vescicole sinaptiche. In particolare, la tossina botulinica media la degradazione della proteina sinaptosomale associata-25 (SNAP-25), che è ancorata alla membrana cellulare del terminale assonico insieme alla syntaxina ed è responsabile dell'ancoraggio della sinaptobrevina presente sulla vescicola sinaptica (VAMP, *vesicle-associated membrane protein*).

L'internalizzazione della tossina nei motoneuroni determina l'inibizione del rilascio di acetilcolina esitando in una paralisi muscolare; a livello dei neuroni sensitivi, che innervano la cute e i muscoli, invece, può inibire il

rilascio di neurotrasmettitori proinfiammatori. Ad esempio può sopprimere l'infiammazione neurogena, inibendo il rilascio di CGRP, sostanza P e glutammato da parte delle terminazioni sensitive della cute e dei muscoli (Aoki, 2003; Dolly, 2003).

La tossina è capace di esercitare un'azione a livello centrale bloccando il rilascio di CGRP e glutammato da parte delle fibre nocicettive che proiettano al midollo spinale (Sessle, 1999; Sessle 2000); sopprime, così, la stimolazione dei neuroni di secondo ordine che sono coinvolti nel mantenimento della sensitizzazione centrale e del dolore (Watkins e Maier, 2003; Ren, 2009, 2010; Seybold, 2009).

In passato la tossina veniva utilizzata per il trattamento di disordini neuromuscolari come ad esempio le distonie. È ben nota la sua attività nell'inibire il rilascio di acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare, sopprimendo così l'iperattività muscolare (Pearce et al., 1997; Dolly, 2003). La presenza di tensione muscolare cronica (trigger miogenico) a livello del collo e delle spalle, con conseguente contrazione persistente delle fibre muscolari, può condurre al rilascio di fattori proinfiammatori come bradichinina, glutammato e CGRP. Questi mediatori sono coinvolti nell'attivazione dei nocicettori primari (Bolay et al., 2002). La continua stimolazione di questi cellule favorisce a sua volta

un processo di sensitizzazione centrale che trova espressione clinica nell'allodinia.

La presenza di tensione e dolore muscolare soprattutto a livello della testa e del collo sono molto comuni nei soggetti con emicrania cronica.

La somministrazione della tossina aiuterebbe a ridurre la tensione muscolare, sopprimendo la persistente stimolazione dolorifica che favorisce la sensitizzazione centrale.

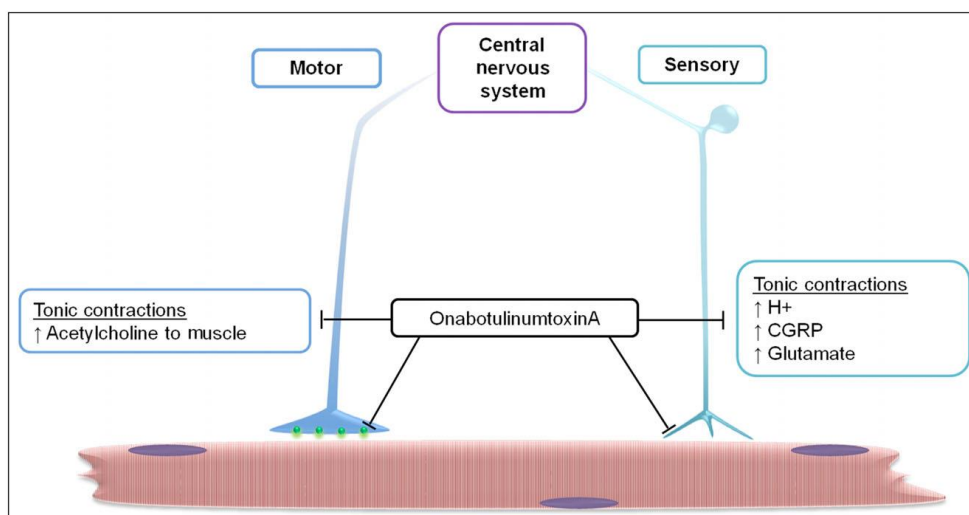
A supporto di questa ipotesi, studi animali hanno dimostrato che la somministrazione della neurotossina a livello di muscoli craniofacciali sarebbe in grado di ridurre il rilascio di CGRP e glutammato da parte dei nocicettori muscolari (Lam et al.,2009).

È stato proposto di considerare la presenza di dolorabilità muscolare e l'allodinia come fattori predittivi di risposta alla tossina (Mathew, 2009).

La BTA, inoltre, avrebbe un ruolo nell'inibire l'attività delle fibre sensitive trigeminali, svolgendo una vera e propria azione antinocettiva (Meng et al., 2009, 2007; Aoki, 2005).

Si potrebbe pensare che il ruolo terapeutico svolto dalla tossina nell'emicrania cronica sia rappresentato proprio dall'inibizione della secrezione di mediatori proinfiammatori dai terminali trigeminali,

responsabili della sensitizzazione centrale e periferica (Aoki, 2003, 2005; Seybold, 2009).



È difficile stabilire come la tossina con le modalità di somministrazione utilizzate possa ridurre l'attivazione dei neuroni trigeminali primitivi e secondari. Mentre esistono evidenze circa la cross-eccitazione tra le cellule del ganglio trigeminale (Thalakoti et al., 2007; Freeman et al., 2008), non ci sono dimostrazioni di una cross-inibizione, per cui sopprimendo l'attività di un gruppo neuronale in una regione del ganglio si possa inibirne un altro.

Recenti dati hanno dimostrato che l'efficacia antinocicettiva della tossina botulinica possa essere determinata a livello del midollo spinale. Matak e colleghi, hanno evidenziato la presenza di un meccanismo di trasporto assonale retrogrado delle neurotossine attraverso le fibre sensitive trigeminali (Matak et al., 2011). Questo consente alla tossina di

raggiungere ed esplicare la sua funzione di clivaggio della SNAP-25 a livello del nucleo trigeminale.

La tossina botulinica di tipo A è in grado quindi di inibire i processi di sensitizzazione centrale e periferica che sono entrambi coinvolti nell'emicrania cronica.

3. OBIETTIVI DELLO STUDIO

La tossina botulinica di tipo A trova indicazione nella profilassi dell'emicrania cronica, condizione di marcata disabilità associata a severa compromissione della qualità di vita e frequentemente a disfunzioni intercritiche, alterazioni del pattern sonno-veglia e disturbi d'ansia e dell'umore che, a loro volta modulano, reciprocamente e negativamente, l'espressione clinica dell'emicrania.

Lo studio ha avuto l'obiettivo di valutare il profilo di efficacia e tollerabilità della tossina botulinica di tipo A in un campione omogeneo di pazienti la cui emicrania rispondesse non solo ai criteri diagnostici vigenti per emicrania cronica, ma anche che si fosse dimostrata refrattaria ovvero resistente a precedenti multipli trattamenti preventivi, somministrati a dosi idonee e per periodi adeguati.

Lo studio è stato condotto analizzando l'andamento longitudinale di parametri descrittivi di malattia (frequenza, severità, durata e disabilità degli attacchi emicranici nonché consumo mensile di farmaci sintomatici) pre e post-trattamento; è stata, inoltre, stimata l'esistenza di condizioni coesistenti e comorbide quali occorrenza di fatica e presenza di indicatori di disturbi d'ansia e dell'umore al fine di valutare il possibile ruolo dell'impiego della tossina botulinica di tipo A nell'outcome clinico

complessivo di pazienti con emicrania non solo cronica, ma anche refrattaria.

4. MATERIALI E METODI

4.1 Pazienti e scale cliniche di valutazione

Lo studio è stato svolto in ambito ambulatoriale presso il centro per la Diagnosi e Cura delle Cefalee della U.O. Neurologia dell’Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana in un periodo compreso tra marzo 2015 e marzo 2016 e ha previsto l’arruolamento consecutivo di 31 pazienti con diagnosi di emicrania cronica e abuso di farmaci sintomatici (secondo i criteri ICHD-III BETA), risultati refrattari ad almeno due classi principali di farmaci comunemente usati nella profilassi antiemicranica (D’Amico et al., 2008; Appendice 2).

Ai pazienti è stato somministrato un questionario strutturato, in occasione della prima somministrazione di OnabotulinumtoxinA (T0) e della terza, avvenuta dopo 6 mesi (T1), per valutare le caratteristiche clinico-anamnestiche della cefalea.

I questionari hanno consentito di acquisire per ciascun paziente informazioni circa caratteristiche demografiche, indice di massa corporea (BMI), eventuale abitudine al fumo, presenza di comorbidità generali e/o psichiatriche ed eventuali terapie croniche in corso.

Sono stati raccolti, anche, dati relativi alle caratteristiche dell’emicrania: età di esordio, diagnosi iniziale precedente al processo di trasformazione

da forma episodica a cronica, durata della malattia espressa in anni, durata media degli attacchi e loro frequenza (espressa come numero medio di giorni di cefalea al mese calcolato negli ultimi tre mesi), intensità del dolore in accordo a scale analogiche, sue caratteristiche e localizzazione, eventuali sintomi neurovegetativi e disautonomici associati.

È stata, inoltre, indagata la componente legata all'abuso di sintomatici raccogliendo informazioni circa i principali farmaci sintomatici oggetto di overuse, numero di assunzioni al mese, loro efficacia, durata dell'abuso (in anni) ed eventuali precedenti tentativi di disintossicazione (tutti i pazienti avevano compiuto in passato almeno un tentativo di detossificazione/desensitizzazione).

Per determinare la refrattarietà della cefalea sono stati acquisiti dati su numero e tipo di profilassi antiemicraniche pregresse risultate inefficaci.

La severità media degli attacchi emicranici è stata stimata mediante la Verbal Numeric Scale (VNS), compresa tra 0 (assenza di dolore) e 10 (dolore estremamente intenso).

Il grado di disabilità causato dall'emicrania è stato valutato mediante il questionario Headache Impact Test (HIT-6), uno strumento che serve a misurare l'impatto negativo che l'emicrania ha nel daily living, ovvero, sulle possibilità di agire sul lavoro, a scuola, a casa o nelle relazioni sociali. Il punteggio globale varia tra 36 e 78 e al crescere del punteggio

corrisponde un maggiore impatto della cefalea sulle attività quotidiana (Kosinski et al. 2003; Yang et al., 2011).

L'occorrenza di fatica è stata valutata mediante il questionario Fatigue Severity Scale (FSS); un punteggio alla FSS >27 è indicativo di livelli patologici di fatica (Krupp et al., 1989).

La presenza di allodinia cutanea, un indice di sensitizzazione centrale, è stata determinata utilizzando la scala clinica ASC-12 (Allodynia Symptoms Check-list 12) (Jakubowski et al., 2005; Lipton et al., 2008; Bigal et al., 2008). Un punteggio alla scala ASC-12 >2 è stato utilizzato come *cut-off* per definire i pazienti allodinici; un punteggio tra 3 e 5 corrisponde ad allodinia lieve, un punteggio tra 6 e 8 indica allodinia moderata, mentre un punteggio maggiore o uguale a 9 equivale ad allodinia severa (Lipton et al., 2008).

La presenza e la gravità di disturbi d'ansia e depressione, comuni comorbilità dell'emicrania e fattori in grado di favorirne la trasformazione, è stata valutata in ogni paziente usando due brevi questionari auto-somministrabili: a) Generalized Anxiety Disorder 7-item scale (GAD-7) per valutare i sintomi di ansia (Spitzer et al., 2006); b) Patient Health Questionnaire 9-item scale (PHQ-9) per i sintomi depressivi (Kroenke et al., 2001; Spitzer et al., 1999).

Valori al di sopra di 5 sia per il GAD-7 che per il PHQ-9 sono considerati indicativi della presenza di sintomi di ansia e depressione (Spitzer et al., 2006; Spitzer et al., 1999).

Criteri di inclusione allo studio sono stati: età maggiore di 18 anni, presenza di emicrania cronica con abuso di sintomatici, refrattarietà ad almeno due classi principali di farmaci profilattici antiemicranici.

I questionari Allodynia Symptoms Check-list 12 (ASC-12), Headache Impact Test (HIT-6), Fatigue Severity Scale (FSS), Generalized Anxiety Disorder 7-item scale (GAD-7), Patient Health Questionnaire 9-item scale (PHQ-9), sono riportati nell'Appendice.

4.2 Metodica

La somministrazione della tossina botulinica di tipo A è avvenuta in regime ambulatoriale presso l'Ambulatorio terapeutico della medesima U.O. una volta acquisito lo specifico consenso informato da parte del paziente.



Il farmaco è commercializzato sotto forma di polvere per soluzione iniettabile in flaconcini contenenti 50, 100 o 200 unità di tossina botulinica.

Per ogni paziente sono stati adoperati due flaconcini da 100 unità, ciascuno adeguatamente ricostituito, tramite diluzione con soluzione

sterile di sodio cloruro 0,9% per uso iniettabile alla dose di 2 ml per
flacone.

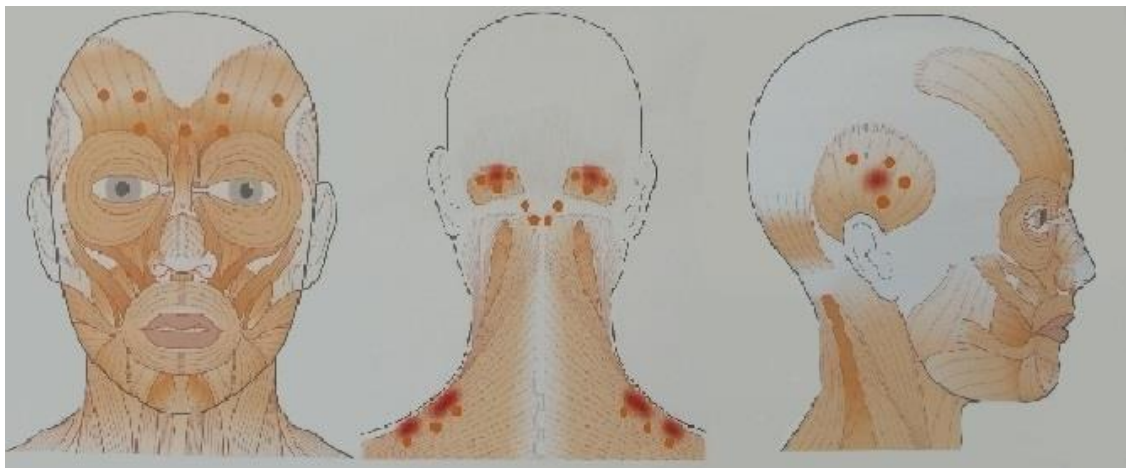


La somministrazione è avvenuta per via intramuscolare tramite ago da 30
gauge da 0,5 inch con iniezioni da 0,1 ml (5 unità).



Al primo ciclo di terapia sono state iniettate 155 U.I. di onabotulinumtoxinaA secondo protocollo standard in 31 siti. Le iniezioni sono state effettuate in 7 aree specifiche dei muscoli della testa e del collo: corrugatore (10 unità), procero (5 unità), frontale (20 unità), temporale (40 unità), occipitale (30 unità), cervicale paraspinale (20 unità) e trapezio (30 unità). Ad eccezione del muscolo procero, nel quale è necessario eseguire l'iniezione in un solo sito impari, in tutti gli altri siti sono state effettuate iniezioni bilateralmente, metà unità a destra e metà a sinistra della linea mediana.

Alla seconda e alla terza somministrazione, invece, i pazienti hanno ricevuto il dosaggio pieno del farmaco pari a 195 U.I. in 39 siti. Le 40 unità aggiuntive, sono state così distribuite: 10 unità rispettivamente per i muscoli occipitale e temporale in 2 siti e 20 unità per il trapezio in 4 siti.



In soli due casi la comparsa di effetti collaterali post-procedurali (fotofobia e lacrimazione bilaterali) dopo la prima somministrazione ha

reso necessaria una variazione dal protocollo. Le pazienti, infatti, hanno scelto di proseguire la somministrazione con protocollo modificato, nonostante gli effetti collaterali descritti, dato il notevole miglioramento della sintomatologia cefalalgica; veniva, in particolare, osservata una netta riduzione della frequenza, che da quotidiana diventava di 8-10 giorni di cefalea al mese, con parallelo significativo decremento dell'intensità media di dolore del singolo attacco; scompariva, infine, l'abuso di farmaci sintomatici. Gli effetti indesiderati si sono dimostrati transitori, seppur intensi, ed evidentemente da associare al sito d'iniezione della tossina botulinica e non a un effetto sistemico (effetto collaterale locale). È stata pertanto discussa con le pazienti l'opportunità di somministrare o meno il secondo trattamento, decidendo alla fine di provare un ulteriore tentativo, visto il netto beneficio sul piano clinico, impiegando una variazione dal protocollo con un approccio solo temporale (50 UI), occipitale (40 UI), cervicale (20 UI) e su trapezio (50 UI). Le pazienti a seguito del secondo trattamento con approccio modificato "esclusivamente posteriore" non riportavano gli effetti collaterali descritti in precedenza e continuava invece a mantenersi chiaro il beneficio clinico raggiunto sul controllo delle crisi emicraniche, dopo la prima somministrazione di tossina botulinica.

In tutti i pazienti il trattamento è stato ripetuto con un intervallo di 12 settimane.

4.3 Analisi statistica

Per i calcoli e le analisi statistiche è stato usato SPSS versione 14.0 per Windows.

Le variabili quantitative sono state espresse come mediana e scarto interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche come percentuali di frequenza.

I valori delle variabili quantitative rilevate al tempo zero (T0) e al controllo a sei mesi (T1) sono stati confrontati con il test di Wilcoxon a due code. Il livello di significatività del test è stato posto come $p < 0.05$.

5. RISULTATI

Sono stati arruolati complessivamente 31 pazienti consecutivi rispondenti ai criteri d'inclusione dei quali uno soltanto ha interrotto il trattamento dopo il primo ciclo per effetti collaterali indesiderati (modificazione ad "ala di gabbiano" del profilo palpebrale bilaterale).

Trenta pazienti sono giunti al controllo a sei mesi e di questi due hanno riscontrato effetti collaterali post-procedurali reversibili (fotofobia e lacrimazione), tali da richiedere una variazione dal protocollo standard nella somministrazione della tossina.

Come riportato nella tabella 1, per quanto riguarda le caratteristiche cliniche e demografiche, dei trenta pazienti giunti al follow-up: 23 (76,7%) erano donne e 7 (23,3%) erano uomini con un'età espressa in anni pari a Me=50,5 IQR=30.

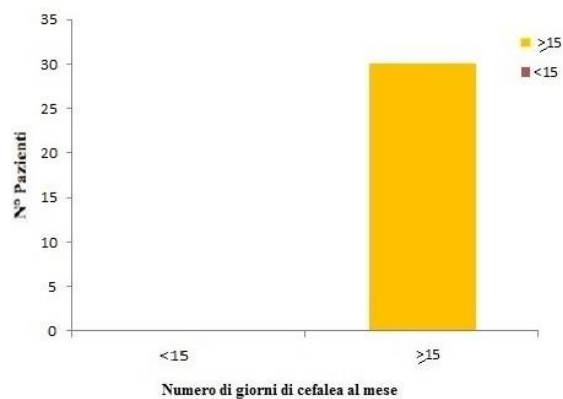
Tutti i pazienti avevano alle spalle una lunga storia di malattia emicranica la cui durata espressa in anni era di Me=30 IQR= 50.

La frequenza degli attacchi emicranici al T0 delineava un pattern quotidiano con una mediana di Me=30 IQR=14.

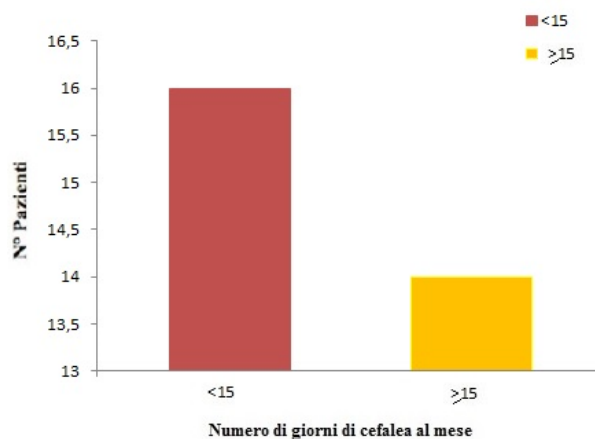
Infine, l'abitudine all'abuso di farmaci sintomatici aveva una durata in anni pari a Me=10 IQR=20.

Dal confronto delle variabili quantitative a T0 e a T1 (Tabella 2) è risultato che a sei mesi la frequenza degli attacchi è scesa a Me=14 IQR=26 (p=0,000; r=0,50). Al T0 tutti i pazienti presentavano cefalea cronica quotidiana (30 giorni di cefalea al mese); alla terza somministrazione, invece, ben 16 pazienti ritornavano ad un pattern episodico presentando una riduzione degli attacchi al di sotto del cut-off dei 15 giorni/mese.

Frequenza al T0

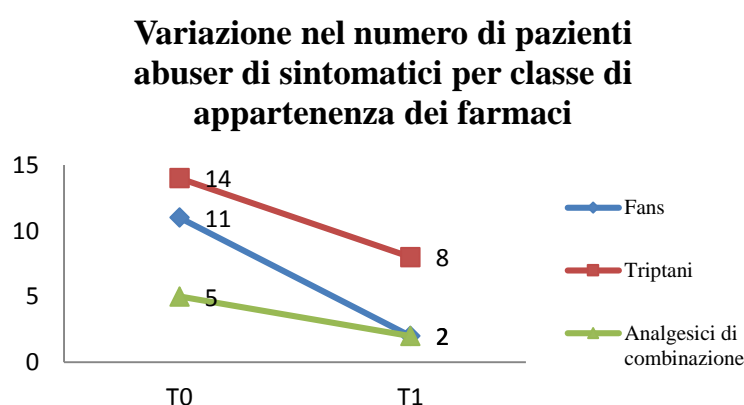


Frequenza al T1

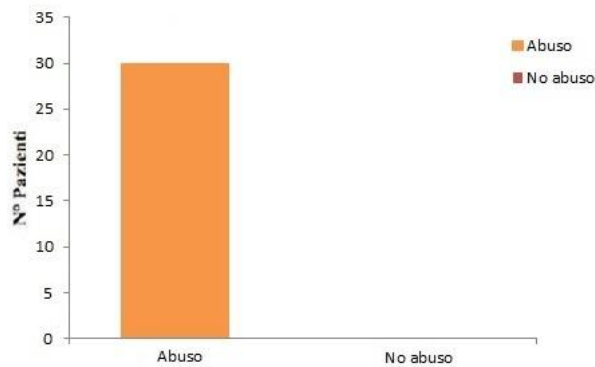


Significativa è risultata, anche, la riduzione del numero di assunzioni di sintomatici (intesa come numero di giorni al mese in cui è necessario assumere il farmaco), passando da Me=20 IQR=30 a Me=10 IQR=30 (p=0,000; r=0,51).

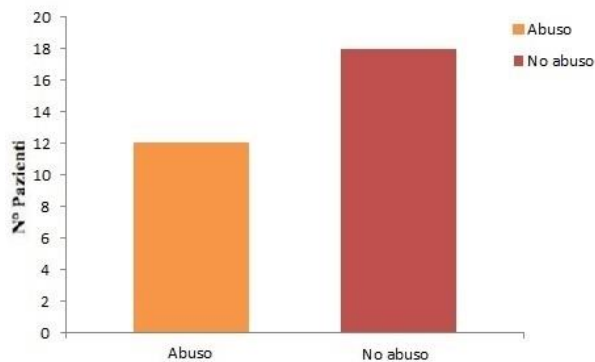
Al T0 (tabella 3) tutti i pazienti avevano diagnosi di overuse di sintomatici (in accordo con i criteri ICHD-3 beta: 10 assunzioni mese per triptani e analgesici di combinazione e 15 assunzioni mese per FANS): 14 pazienti facevano abuso di triptani, 11 di FANS e 5 di analgesici di combinazione. Al T1 (tabella 4) 18 pazienti riducevano il consumo di farmaci scendendo al di sotto dei valori soglia stabiliti per le rispettive classi farmacologiche per la diagnosi di abuso; dodici pazienti, invece, rimanevano “abusatori” di sintomatici: 8 di triptani, 2 di FANS e 2 di analgesici di combinazione.



Abuso sintomatici T0



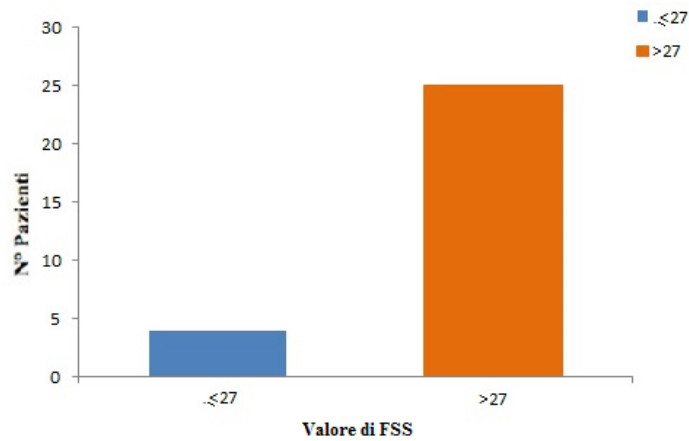
Abuso sintomatici T1



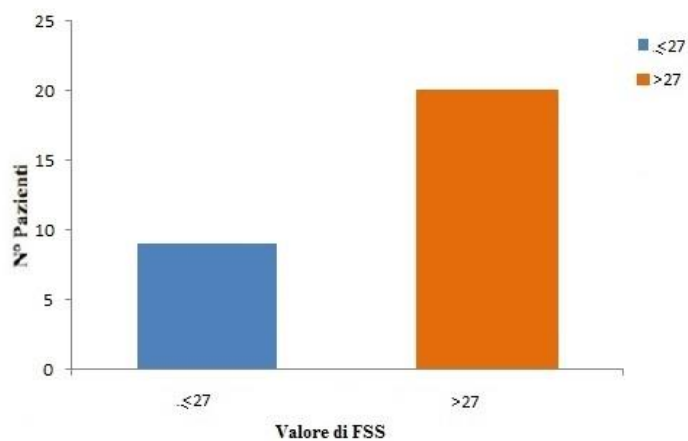
È risultata significativa anche la riduzione del sintomo fatica, valutato con la Fatigue Severity Scale (FSS): da Me=47 IQR=54 a Me=36 IQR=54 ($p=0,009$; $r=0,34$). Al T0 25 pazienti presentavano un valore di FSS al di sopra del cut-off di 27, indicativo di livelli patologici di fatica. Al controllo a sei mesi, invece, solo 20 pazienti mantenevano un valore di FSS al di sopra di tale soglia, evidenziando un miglioramento nella

restante quota di pazienti in seguito alla somministrazione della tossina botulinica.

Valore FSS al T0



Valore FSS al T1



L'intensità del dolore valutata con la scala Verbal Numeric Scale (VNS) è scesa da Me=8,25 IQR=5 a Me=8 IQR=7 al controllo a T1 ($p=0,052$; $r=0,25$).

Il grado di disabilità causato dall'emicrania, valutato mediante il questionario Headache Impact Test (HIT-6), alla prima somministrazione era di Me=65,50 IQR=24, alla terza è risultato Me=63 IQR=26 ($p=0,269$; $r=0,14$).

L'entità dell'allodinia cutanea, valutata mediante la scala clinica Allodynia Symptoms Check-list (ASC-12), è risultata Me=7 IQR=13 al T0 e Me=6 IQR=16 al controllo a sei mesi ($p=0,089$; $r=0,22$).

La presenza e la gravità dei sintomi d'ansia associati all'emicrania, stimata tramite la scala di valutazione Generalized Anxiety Disorder 7 item scale (GAD-7), è passata da Me=10 IQR=18 al T0 a Me=8 IQR=17 al T1 ($p=0,097$; $r=0,21$).

Infine la valutazione dei sintomi di tipo depressivo, tramite il PHQ-9, è risultata Me=9 IQR=20 al T0 e Me=7 IQR=19 al T1 ($p=0,056$; $r=0,25$).

6. DISCUSSIONE

L'emicrania cronica refrattaria costituisce un disordine neurobiologico complesso i cui meccanismi fisiopatologici rimangono ancora limitatamente compresi; questo è causa di difficoltà nella gestione dei pazienti e nell'impostazione di strategie terapeutiche adeguate.

Due studi di fase tre hanno evidenziato un effetto positivo di OnabotulinumtoxinA in pazienti con emicrania cronica, anche in presenza di abuso di farmaci sintomatici (Aurora et al., 2010; Dieneri et al., 2010).

Ognuno di essi prevedeva un periodo basale di 28 giorni, al termine del quale i pazienti venivano randomizzati per ricevere unità di tossina botulinica o di placebo. Iniziava, quindi, la fase "in doppio cieco" della durata di 24 settimane in cui i pazienti venivano sottoposti a 2 cicli di iniezioni, e che veniva seguita da una fase "in aperto" della durata di 32 settimane, per i pazienti che desideravano continuare il trattamento. I pazienti eleggibili allo studio erano quelli con diagnosi di emicrania cronica. Circa i due terzi di essi risultavano trattati in precedenza con almeno un altro farmaco per la profilassi della cefalea e abusavano di farmaci sintomatici. Durante il periodo basale di 28 giorni, i pazienti riportavano circa 20 giorni di cefalea al mese (per 4 o più ore al giorno), ascrivibili a emicrania o probabile emicrania.

Alla ventiquattresima settimana successiva all'inizio del trattamento, i pazienti trattati con la tossina mostravano una riduzione media dei giorni di cefalea significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati con placebo.

I pazienti trattati con il farmaco mostravano, inoltre, un significativo miglioramento della qualità di vita [valutata mediante la Headache Impact Test (HIT-6)], dello stress psicofisico e della sintomatologia legata alla cefalea.

Estremamente limitati sono i dati disponibili ad oggi circa l'impiego di OnabotulinumtoxinA nei pazienti affetti da emicrania cronica e refrattaria, la condizione di più difficile trattamento e outcome clinico

Un unico studio, condotto da Oterino e colleghi, ha valutato l'impiego della tossina botulinica di tipo A in 35 pazienti con emicrania cronica e scarsa risposta a terapie profilattiche orali. Ogni paziente ha ricevuto un minimo di due somministrazioni ogni tre mesi, la prima alla dose di 100 U.I. in 20 siti e in caso di mancata risposta, la seconda alla dose di 200 U.I. in 40 siti. Al momento della valutazione tutti i pazienti assumevano altre terapie profilattiche in regime di mono o politerapia e quasi tutti presentavano una storia di abuso di sintomatici. La tossina botulina di tipo A si è mostrata efficace nel ridurre la frequenza di attacchi disabilitanti, il consumo di triptani e il numero di accessi al pronto soccorso. Il farmaco,

inoltre, era stato ben tollerato, con scarsi effetti collaterali reversibili (Oterino et al., 2010).

La presenza di dati limitati circa l'impiego di OnabotulinumtoxinA in pazienti affetti da emicrania cronica refrattaria, peraltro provenienti da un unico studio gravato da limiti metodologici -in particolare: l'impiego di tossina a dosaggi non rispondenti al protocollo standard per il quale è stata ottenuta l'approvazione in tale indicazione e l'utilizzo al *baseline* di altre terapie profilattiche con possibile ruolo confondente nei risultati ottenuti circa l'azione della tossina botulinica- ha suggerito di verificarne l'efficacia e la tollerabilità in un campione selezionato ed omogeneo di pazienti emicranici cronici refrattari.

I soggetti arruolati nello studio (rispondenti ai criteri per emicrania cronica refrattaria e abuso di farmaci sintomatici) presentano in media un'età più elevata rispetto alla popolazione emicranica generale, così come una maggiore durata di malattia. Questo risulta in accordo ai dati in letteratura che descrivono l'emicrania cronica, e in particolare quella refrattaria, come il risultato di una progressione dalla forma episodica avvenuta in un intervallo di tempo variabile. Come inizialmente proposto da Mathew et al. nel 1982, questa trasformazione viene vista come un "spettro", una progressione graduale attraverso diverse fasi: assenza di emicrania, emicrania a bassa frequenza (meno di 10 attacchi

mese), emicrania ad alta frequenza (10-14 attacchi mese) ed emicrania cronica (più di 15 giorni mese). Il passaggio attraverso i vari stadi può avvenire sia in senso progressivo che regressivo, portando rispettivamente ad un peggioramento o ad un miglioramento del quadro clinico (Lipton 2009; Aurora 2009). Nel concetto di “spettro” dell’emicrania si ritiene assuma un ruolo rilevante l’ipereccitabilità corticale; essa, infatti, risulta particolarmente evidente nei soggetti con emicrania cronica, in fase critica ma anche nei periodi intercritici.

A conferma di questa condizione di ipereccitabilità corticale, Chen e colleghi, valutando le risposte a potenziali visivi evocati, hanno evidenziato la presenza di alterazioni persistenti a carico della corteccia visiva nei pazienti con emicrania cronica, sovrapponibili a quelle presenti nei soggetti con emicrania episodica durante l’attacco acuto (Chen et al. 2011).

Questo processo di trasformazione presuppone la presenza di un’elevata frequenza di attacchi emicranici.

Una continua stimolazione dolorosa della regione occipitale e della regione cervicale superiore potrebbe, inoltre, contribuire all’instaurarsi di refrattarietà attraverso un processo di sensitizzazione a carico dei neuroni del sistema trigemino-vascolare.

Nella presente casistica tutti i pazienti al T0 presentavano un pattern cronico quotidiano (Me=30 IQR=14). A distanza di sei mesi dalla prima somministrazione di OnabotulinumtoxinA la frequenza degli attacchi cefalalgici si è significativamente ridotta (Me=14 IQR=26), riportando 16 pazienti ad una forma di tipo episodico ($p=0,000$; $r=0,50$).

Una condizione molto frequente tra i soggetti con emicrania refrattaria è l'abuso di farmaci sintomatici. Si stima che tale associazione abbia una prevalenza dell'1-2% nella popolazione generale e una frequenza maggiore nel sesso femminile e nell'età adulta. Questo permette di ipotizzare che la cronicizzazione si possa stabilizzare in un'età più avanzata (Aaseth et al., 2008).

L'abuso di farmaci gioca un ruolo importante nel rendere la cefalea "intrattabile", determinando una riduzione della risposta a terapie sintomatiche e profilattiche. L'interruzione dell'overuse dei sintomatici è il caposaldo principale di trattamento. La sua realizzazione richiede la necessità di interventi di detossificazione/desensitizzazione, effettuati a domicilio o in regime ospedaliero, che comunque spesso vanno incontro ad un alto tasso di recidiva (De Felice et al., 2011, Kristoffersen et al., 2014).

Un aspetto importante dei pazienti con diagnosi di MOH è rappresentato dal fenomeno della sensibilizzazione centrale; in questi soggetti è stato

possibile dimostrare attraverso l'uso di potenziali evocati corticali una facilitazione nell'elaborazione del dolore sovraspinale.

Nel presente campione oggetto di studio tutti i pazienti presentavano una storia di abuso di lunga durata (in anni di Me=10 IQR=20), in particolare 14 presentavano overuse di triptani, 11 di FANS e 5 di analgesici di combinazione.

A seguito del trattamento con OnabotulinumtoxinA la riduzione del consumo di sintomatici è risultata significativa ($p=0,000$; $r=0,51$). Dopo la sua somministrazione 18 pazienti hanno limitato il consumo di farmaci scendendo sotto ai valori soglia stabiliti per la diagnosi di abuso per la specifica classe di farmaci impiegata da ciascuno di loro. Tale risultato indica una minore necessità di ricorrere al farmaco sintomatico per la gestione dell'attacco emicranico, a sua volta espressione del miglioramento clinico raggiunto in termini di ridotta frequenza degli attacchi e intensità del dolore.

La maggior parte dei pazienti ha riportato, infatti, soggettivamente una riduzione della severità dei singoli attacchi e una maggiore trattabilità degli stessi. La variazione del punteggio VNS tra il T0 e il T1, riferiti al presente campione, non ha fornito risultati significativi ($p=0,052$; $r=0,25$). Si può ipotizzare, tuttavia, che ampliando la casistica dei pazienti anche il parametro VNS possa risultare statisticamente rilevante.

La fatica è stata definita come “una soggettiva mancanza di energia mentale o fisica, che è percepita dal soggetto come interferente con le attività della vita quotidiana” e rappresenta un disturbo frequentemente riportato nella pratica clinica, che può interferire significativamente con le attività della vita quotidiana.

L'occorrenza del sintomo fatica nei soggetti emicranici è supportato da dati in letteratura, sebbene limitati ed eterogenei. Inizialmente, Peres et al. (2002) hanno evidenziato un'elevata prevalenza di fatica, valutata mediante la FSS, in un gruppo di pazienti emicranici con forma cronica (84,1% dei soggetti presentava un punteggio alla FSS>27). Successivamente Seidel et al. nel 2009, esaminando la presenza di fatica in un campione di 489 soggetti emicranici, con differente frequenza di attacchi (97 con oltre 8 giorni/mese con cefalea, 77 pazienti con 5-7 giorni/mese e 196 con 1-4 giorni/mese), hanno evidenziato una tendenza verso una maggiore prevalenza di fatica nei soggetti emicranici rispetto a 119 controlli sani, non affetti da emicrania, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica. In aggiunta Lucchesi et al., hanno mostrato un'elevata occorrenza di tale sintomo nel periodo intercritico in un campione di pazienti con diagnosi di emicrania senz'aura con bassa frequenza mensile di attacchi, rispetto a una casistica di controllo di soggetti sani, non cefalalgici (Lucchesi et al., 2013).

La riduzione del sintomo fatica nel gruppo di studio è risultata statisticamente significativa ($p=0,009$; $r=0,34$).

Al T0, infatti, 25 pazienti presentavano un valore di FSS al di sopra del cut-off di 27, indicativo di livelli patologici di fatica. Al controllo a sei mesi solo in venti hanno mantenuto un valore di FSS al di sopra di tale soglia, evidenziando un miglioramento nella restante quota di pazienti in seguito alla somministrazione della tossina botulinica.

Come dimostrato più recentemente attraverso un'analisi di correlazione, condotta su un campione di 150 pazienti emicranici (75 episodici e 75 cronici senz'aura), esiste un legame statisticamente significativo tra frequenza di attacchi emicranici mensili e *FSS score* (Lucchesi et al., 2016). L'abbattimento del numero di attacchi cefalalgici può, quindi, avere un effetto positivo nel ridurre le disfunzioni interictali, caratteristiche dello "spettro" emicranico, come il sintomo fatica e migliorare complessivamente la qualità di vita dei pazienti.

L'occorrenza della fatica a sua volta appare correlato con la presenza di disturbi d'ansia e dell'umore (Peres et al.; 2002).

Sintomi di tipo depressivo possono contribuire alla trasformazione della cefalea e possono determinare una minore risposta alle terapie. Numerose evidenze dimostrano che i disturbi psichiatrici determinano una progressione dell'emicrania dalla sua forma episodica a quella

cronica fino alla refrattaria. Le comorbilità psichiatriche, inoltre, si associano ad uso eccessivo di farmaci sintomatici, che a sua volta favorisce la trasformazione dell'emicrania (Baskin et al., 2006). L'ansia si associa ad una maggiore frequenza di attacchi e ad un maggior grado di disabilità.

Recenti studi di neuroimaging funzionale hanno svelato l'esistenza di complesse interazioni tra strutture tronco-encefaliche (in particolare la sostanza grigioperiacqueduttale) e diverse aree corticali appartenenti al sistema limbico. È stato proposto un modello di emicrania come disfunzione del network nocicettivo "neuro-limbico", ampliando il numero di strutture coinvolte nella patogenesi di questo disturbo. L'influenza tra strutture tronco-encefaliche e centri corticali sarebbe bidirezionale, riflettendo l'interazione reciproca tra percezione del dolore e umore; l'entità di queste disfunzioni "neuro-limbiche" sarebbe più marcata nelle forme di emicrania cronica e refrattaria (Maizels et al., 2012).

Le alterazioni dell'umore, quindi, possono avere un ruolo nell'indurre o aumentare la percezione del dolore, rendendo i pazienti refrattari alle terapie farmacologiche attraverso cambiamenti a lungo termine a carico delle terminazioni sinaptiche nocicettive. I neuroni coinvolti nella trasmissione del dolore, in accordo con il modello proposto da Maizels,

sono modulati dalle strutture limbiche attraverso la sostanza grigia periacqueduttale e il midollo rostrale ventromediale. Questo spiega come ansia e depressione possano aumentare la percezione del dolore (Dodick, 2008).

Tutte ciò comporta cambiamenti epigenetici nei circuiti di trasmissione del dolore e può rendere i soggetti resistenti alle terapie profilattiche.

Per indagare la presenza di sintomi d'ansia e depressione il gruppo di studio è stato sottoposto ai questionari GAD-7 e PHQ-9 rispettivamente. Nonostante l'esistenza di questa importante correlazione tra emicrania e sintomi psichiatrici e pur osservando un *trend* migliorativo dal punto di vista clinico (GAD-7: Me=10 IQR=18 al T0 e Me=8 IQR=17 al T1; PHQ-9: Me=9 IQR=20 al T0 e Me=7 IQR=19 al T1), il confronto dei dati ottenuti al T0 e al controllo a sei mesi non è risultato statisticamente significativo (GAD-6: $p=0,0097$ $r=0,21$; PHQ-9: $p=0,056$ $r=0,25$).

La disabilità costituisce una delle conseguenze più importanti dell'emicrania, soprattutto nella sua forma cronica e ancor più in quella refrattaria.

Essa è relativa agli attacchi acuti e si associa a disfunzioni intercritiche in termini di scarso rendimento diurno e maggiore manifestazione del sintomo fatica rispetto a soggetti sani di controllo (Stronks et al., 2004; Lucchesi et al., 2013).

Robbins e colleghi nel 2012 hanno tentato di classificare i pazienti con emicrania cronica refrattaria in base al livello di disabilità sperimentata dal paziente. Il gruppo di studio composto da 129 soggetti, rispondenti ai criteri diagnostici proposti da RHSIS, è stato stratificato in base a entità del dolore e qualità di vita. La “scala di refrattarietà” che è stata utilizzata ha consentito di dividere i pazienti in tre classi di gravità: lieve, moderata e grave. Lo studio ha previsto un periodo di osservazione di dieci anni e ha dimostrato una tendenza al miglioramento in tutte le tre classi, sia in termini di qualità della vita, che di riduzione del dolore; i pazienti con livello di gravità più severo, tuttavia, miglioravano meno rispetto alle altre due classi (Robbins, 2012).

Per valutare il grado di disabilità degli emicranici cronici refrattari è stato utilizzato il questionario HIT-6. In tutti i pazienti è stato evidenziato un elevato grado di compromissione della qualità di vita a causa dell’emicrania, che si è mantenuto tale anche dopo la somministrazione della tossina botulinica. Anche in questo caso, infatti, il confronto dei dati ottenuti al T0 e al controllo a sei mesi non ha dato risultati significativi ($p=0,269$ $r=0,14$).

Attacchi ripetuti di emicrania hanno effetto cumulativo nell’indurre lo sviluppo di fenomeni di sensibilizzazione centrale del sistema trigeminovascolare, che trovano espressione clinica nell’allodinia.

Quest'ultima dipende dall'intensità del dolore sperimentata dal paziente ed è maggiore nei soggetti con una lunga storia clinica di emicrania ad elevata frequenza, specie se non sottoposti a nessun tipo di terapia profilattica (Lipton et al., 2008).

La soglia, superata la quale si ha lo sviluppo di sensibilizzazione centrale, e quindi del dolore, è il risultato dell'influenza sia delle afferenze nocicettive che della modulazione di quest'ultime da parte di strutture spinali e sopraspinali. Le vie modulatorie sopraspinali convergono a livello del grigio periacqueduttale (PAG) e del midollo rostrale ventromediale (RVM) (Fields 1999). L'attivazione del PAG durante gli attacchi emicranici provoca, da una parte, l'attivazione di un gruppo neuronale del RVM (cellule "On") responsabile dei fenomeni di facilitazione della trasmissione nocicettiva, dall'altra, l'inibizione di un altro gruppo neuronale del RVM (cellule "Off") che ha la funzione di inibire la trasmissione degli stimoli dolorifici. Questo processo sembra essere in grado di aumentare l'eccitabilità dei neuroni trigeminali di secondo e terzo ordine in risposta all'attivazione dei nocicettori meningei (Porreca et al., 2002).

La presenza di allodinia influenza anche la risposta alla terapia sintomatica degli attacchi cefalalgici: i triptani, farmaci comunemente usati nella terapia sintomatica specifica dell'emicrania, sono in grado di

bloccare il dolore emicranico se assunti nella fase iniziale dell'attacco, mentre risultano inefficaci se assunti dopo la comparsa della sintomatologia allodinica, indicativo della già avvenuta sensibilizzazione centrale (Burstein 2009). Tale osservazione è in accordo con il fatto che i neuroni di secondo ordine del sistema trigeminovascolare non esprimono recettori 5-HT_{1D}, sito d'azione dei triptani (Potrebic et al., 2003).

Nel gruppo di studio, attraverso la scala ASC-12 al T₀, è stata riscontrata un'allodinia di grado moderato con una Me=7 e IQR=13. La somministrazione di OnabotulinumtoxinA ha contribuito a ridurre l'entità del sintomo (Me=6 IQR=16), senza tuttavia raggiungere un livello di significatività statistica (p=0,089; r=0,22).

L'utilizzo della tossina botulinica trova indicazione nella terapia dell'emicrania cronica e in quella con abuso di farmaci sintomatici già da diverso tempo (Dodick et al., 2010; Aurora et al., 2011); il suo impiego per la cura dell'emicrania cronica refrattaria ha prodotto risultati positivi. Trattandosi di una terapia locale giova, anche, di scarsi effetti collaterali peri-post procedurali. Questa molecola, infatti, è ben tollerata, anche rispetto ad altri trattamenti profilattici utilizzati ormai da anni nella prevenzione delle cefalee (Cady et al., 2011). Le reazioni avverse si verificano entro i primi giorni dalla somministrazione e, solitamente, sono di breve durata (Dodick et al., 2010; Aurora et al., 2011; Cady et

al., 2011). La debolezza muscolare localizzata è uno degli eventi indesiderati più frequenti e attesi, ma lo sono anche dolore localizzato, parestesie/ipoestesia, indolenzimento, gonfiore/edema, eritema, e/o ecchimosi nelle sedi d'iniezione. Relativamente frequenti sono, inoltre, altri effetti collaterali a livello dei siti di somministrazione anteriori quali lacrimazione e fotofobia. Poco comune, invece, risulta essere l'edema palpebrale. Solo un paziente tra quelli del gruppo di studio ha interrotto il trattamento a causa di una ptosi palpebrale bilaterale. In altri due casi la comparsa di effetti collaterali post-procedurali (fotofobia e lacrimazione bilaterali) dopo la prima somministrazione ha reso necessaria una variazione dal protocollo. Le pazienti, infatti, riferivano, nonostante questi importanti e limitanti effetti collaterali, un notevole miglioramento della sintomatologia cefalalgica; veniva in particolare osservata una netta riduzione della frequenza, che da quotidiana diventava di 8-10 giorni al mese, con parallelo significativo decremento dell'intensità media di dolore del singolo attacco; scompariva, infine, l'abuso di farmaci sintomatici.

In definitiva i risultati ottenuti hanno consentito di evidenziare un ruolo importante della terapia con tossina botulinica nel ridurre la frequenza degli attacchi emicranici. In particolare in 16 pazienti su 30 è stato possibile ripercorrere lo "spettro" emicranico in senso migliorativo,

consentendo il ritorno ad un *pattern* di tipo episodico. La regressione dell'emicrania ha determinato a sua volta importanti vantaggi in termini di riduzione del sintomo fatica e cessazione dell'abuso di farmaci sintomatici.

L'efficacia di OnabotulinumtoxinA documentata in questa indagine in pazienti affetti da emicrania cronica e refrattaria appare estremamente promettente potendo costituire un valido strumento terapeutico in una tipologia di pazienti per definizione farmacoresistenti; questi dati sono ancora più incoraggianti tenuto conto che sono stati stimati in fase relativamente precoce, ossia a 6 mesi dall'inizio della terapia con OnabotulinumtoxinA, a seguito di due trattamenti regolarmente ripetuti ad intervalli di tre mesi. Numerosi dati di letteratura, infatti, suggeriscono come l'attività terapeutica della tossina botulinica di tipo A, in accordo agli ipotizzati meccanismi d'azione, possa essere ritenuta "cumulativa" ovvero trovare massima espressione in cronico, tanto che almeno 3 somministrazioni trimestrali sono ritenute periodo minimo di trattamento per stimare nel singolo soggetto l'efficacia e quindi l'indicazione a proseguire o meno l'impiego di tale approccio terapeutico. A seguito di queste considerazioni si può ipotizzare che a un superiore follow-up la risposta terapeutica già netta su frequenze e

consumo di farmaci sintomatici si struttura anche in un miglioramento nell'intensità e sulla disabilità che mostrano un trend in tale direzione.

L'effetto positivo di OnabotulinumtoxinA, espresso sia dalla riduzione della frequenza degli attacchi emicranici che dalla diminuzione del consumo mensile di farmaci sintomatici, appare particolarmente significativo dal momento che entrambi tali parametri sono considerati fattori modificabili nel processo di trasformazione dell'emicrania da episodica a cronica; per questo il loro efficace controllo può tradursi in una reale regressione a forma episodica e condurre non solo a un miglior controllo contingente del quadro clinico e della qualità di vita, ma anche longitudinalmente garantire un *outcome* sensibilmente migliore al paziente.

La significativa riduzione nella frequenza degli episodi può, infine, avere implicazioni prognostiche ulteriormente più significative; è ben noto, infatti, che l'elevata ricorrenza delle manifestazioni emicraniche appare, secondo alcuni dati in letteratura, correlata all'occorrenza di modificazioni morfofunzionali encefaliche.

In particolare l'emicrania con e senz'aura costituisce un fattore di rischio per alterazioni strutturali a carico della sostanza bianca, lesioni silenti simil-infartuali e modificazioni volumetriche sia a carico della sostanza bianca che della sostanza grigia (Bashir et al., 2013).

Alcuni studi suggeriscono la presenza di una relazione tra questi reperti, indicativi di alterazioni morfostrutturali, e frequenza degli attacchi cefalalgici e durata della malattia emicranica (Hougaard et al., 2014), supportando l'ipotesi che le alterazioni a carico della sostanza bianca, interpretate come perdite assonali, possano essere impiegate come possibile biomarker di progressione dell'emicrania (Yu et al., 2012).

Un'alta frequenza di attacchi appare correlare anche con l'insorgenza di caratteristiche alterazioni anatomiche a carico del grigio periacqueduttale (Bigal e Lipton 2006).

I pazienti con emicrania cronica, infatti, presentano a tale livello depositi di Ferro, destinati ad aumentare con la durata della malattia. Un'elevata frequenza di attacchi, comporterebbe un danneggiamento del PAG e di altre strutture anatomiche coinvolte nella patogenesi dell'attacco emicranico (Welch et al., 2001).

La deposizione di ferro sarebbe l'espressione del danneggiamento neuronale progressivo che consegue all'insorgenza di ripetuti attacchi emicranici (Bigal e Lipton 2006).

Dal momento che diversi studi metanalitici ed evidenze di letteratura identificano nell'emicrania sia con che senz'aura un fattore di rischio cerebrovascolare, di cui l'interessamento parenchimale potrebbe costituire un *hallmark*, la messa a punto di strategie terapeutiche che

riescono a modulare in senso riduttivo la frequenza emicranica, come ha mostrato l'OnabotulinumtoxinA in questo studio, può condizionare favorevolmente la prognosi complessiva dei pazienti, risultato ancora più significativo tenuto conto della condizione di cronicità e farmacoresistenza al *baseline*.

Bibliografia

1. Aaseth K., Grande R.B., Kvaerner K.J., Gulbrandsen P., Lundqvist C., Russell M.B. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. 2008; Jul;28(7):705-13.
2. Afridi S. K., Matharu M. S., Lee L., Kaube H., Friston K. J., Frackowiak R. S. J., Goadsby P. J. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*. 2005; 128.4: 932-939.
3. Afridi S., Shields K., Bholra R., Goadsby P. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes– prolonged effects from a single injection. *Pain*. 2006; 122:126-129.
4. Afridi S.K., Matharu M.S., Lee L., Kaube H., Friston K.J., Frackowiak R.S., Goadsby P.J. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*. 2005; 128(4):932-939.
5. Andreou A.P., Holland P.R., Goadsby P.J. Activation of GluR5 kainate receptors inhibits neurogenic dural vasodilatation in animal model of trigeminovascular activation. *Br J Pharmacol*. 2009; 157(3):464-473.
6. Andress-Rothrock D., King W., Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population. *Headache*. 2010; 50:1366-1370.
7. Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006; 104:570-587.
8. Aoki K.R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*. 2003; 43(Suppl. 1):S9–15.
9. Aoki K.R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*. 2005; 26:785–793.
10. Ashkenazi A., Levin M. Nerve blocks, neurostimulation, and botulinum toxin injection treatment for refractory migraine. In: Schulman EA, Levin M, Lake AE III, Loder E, eds. *Refractory Migraine Mechanisms and Management*. New York: Oxford University Press. 2010; 266-292.
11. Ashkenazi A., Sholtzow M., Shaw J., Burstein R., Young W.B. Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method. *Cephalalgia*. 2007; 27:111-117.
12. Aurora S.K. Spectrum of illness: understanding biological patterns and relationships in chronic migraine. *Neurology*. 2009; Feb 3;72(5 Suppl):S8-13.
13. Aurora S.K., Barrodale P.M., Tipton R.L., Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies*. *Headache*. 2007; 47: 996-1003.
14. Aurora S.K., Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E., Silberstein S.D., Lipton R.B., Diener H.C., Brin M.F. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010; 30:793-803.
15. Aurora S.K., Winner P., Freeman M.C., Spierings E.L., Heiring J.O., DeGryse R.E., VanDenburgh A.M., Nolan M.E., Turkel C.C. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011; 51(9):1358-73.
16. Balbi T., Fusco M., Vasapollo D., Boschetto R., Cocco P., Leon A., Farruggio A. The presence of trace amines in postmortem cerebrospinal fluid in humans. *J Forensic Sci* 2005; 50(3):630–632.
17. Bashir A., Lipton R.B., Ashina S., Ashina M. Migraine and structural changes in the brain A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013; 81(14), 1260-1268.

18. Baskin S.M., Lipchik G.L., Smitherman T.A. Mood and anxiety disorders in chronic headache. *Headache*. 2006; 46:S76-S87.
19. Bigal M. E., Serrano D., Buse D., Scher A., Stewart W. F., Lipton R. B. Acute Migraine Medications and Evolution From Episodic to Chronic Migraine: A Longitudinal Population-Based Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008; 48, 8: 1157–1168.
20. Bigal M.E., Ashina S., Burstein R., Reed M.L., Buse D., Serrano D, Lipton R.B. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers a population study. *Neurology*. 2008; 70.17: 1525-1533.
21. Bigal M.E., Lipton R.B. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 2006; 48:7-15.
22. Bigal M.E., Lipton R.B., Holland P.R., Goadsby P.J. Obesity, migraine, and chronic migraine: Possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2007; 68:1851-1861.
23. Bigal M.E., Serrano D., Buse D., Scher A., Stewart W.F., Lipton R.B. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache*. 2008; 48:1157-1168.
24. Blau J. N. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br Med J*. 1980; 281.6241: 658-660.
25. Bolay H., Reuter U., Dunn A.K., Huang Z., Boas D.A., Moskowitz M.A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8:136–142.
26. Brewerton T.D., Murphy D.L., Mueller E. A., Jimerson D.C.. Induction of migrainelike headaches by the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1988; 43.6: 605-609.
27. Burstein R. Almotriptan efficacy in migraine with developing allodynia is as high as the efficacy in migraine without allodynia- but is it the same in migraine with established allodynia? *Headache* 2009; 49(3):364-365.
28. Busch V., Gaul C. Exercise in migraine therapy – is there any evidence for efficacy? A critical review. *Headache*. 2008; 48:890-899.
29. Buse D.C., Manack A.N., Fanning K.M., Serrano D., Reed M.L., Turkel C.C., Lipton R.B. Chronic Migraine Prevalence, Disability, and Sociodemographic Factors. Results From the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012; 52(10):1456-1470.
30. Buzzi M. G., Moskowitz M.A. The trigemino-vascular system and migraine. *Pathologie-biologie*. 1992; 40(4):313-317
31. Cady R. K., Schreiber C. P., Farmer K. U.. Understanding the patient with migraine: the evolution from episodic headache to chronic neurologic disease. A proposed classification of patients with headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2004; 44.5: 426-435.
32. Cady R.K., Schreiber C.P., Porter J.A., Blumenfeld A.M., Farmer K.U. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 2011; 51(1):21-32.
33. Cady R.K., Schreiber C.P., Porter J.A.H., Blumenfeld A.M., Farmer K.U. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache*. 2010; 51:21-32.
34. Calhoun A.H., Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2007; 47.8: 1178-1183.
35. Callahan M., Raskin N.A. Controlled study of dihydroergotamine in the treatment of acute migraine headache. *Headache*. 1986; 26:168-171.
36. Casucci G., Villani V., Cologno D., D’Onofrio F. Polytherapy for migraine prophylaxis. *Neurological Sciences*. 2012; 33(1), 147-150.
37. Cecchini A. P., Mea E., Tullo V., Curone M., Franzini A., Broggi G., Mario Savino M., Bussone G., Leone M.. Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: Preliminary data. *Neurol Sci*. 2009; 30:101-104.

38. Charbit A. R., Akerman S., Goadsby P. J.. Dopamine: what's new in migraine? *Current Opinion in Neurology*. 2010; 23:275–281.
39. Charbit A.R., Akerman S., Holland P.R., Goadsby P.J. Neurons of the dopaminergic/calcitonin gene-related peptide A11 cell group modulate neuronal firing in the trigeminocervical complex: an electrophysiological and immunohistochemical study. *J Neurosci*. 2009; 29:12532–12541.
40. Chen W. T., Wang S. J., Fuh J. L., Lin C. P., Ko Y. C., Lin Y. Y. Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. *Pain*. 2011; 152.2: 254-258.
41. Chu L.F., Angst M.S., Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain*. 2008; 24: 479-496.
42. Clarke B.M., Upton A.R., Kamath M.V., Al-Harbi T., Castellanos C.M. Transcranial magnetic stimulation for migraine: Clinical effects. *J Headache Pain*. 2006; 7:341-346.
43. Classey J.D., Knight Y.E., Goadsby P.J. The NMDA receptor antagonist MK-801 reduces Fos-like immunoreactivity within the trigeminocervical complex following superior sagittal sinus stimulation in the cat. *Brain Res* 2001; 907:117-124.
44. Cripe S. M., Sanchez S. E., Gelaye B., Sanchez E., Williams M.A. Association between intimate partner violence, migraine and probable migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2011; 51:208–19.
45. Cutter F.M., Sorensen A.G., Weisskoff R.M., Østergaard L., Del Rio M. S., Lee E. J, Sanchez Del Rio M., Lee E.J., Rosen B.R., Moskowitz M.A. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migraine aura. *Ann. Neurol*. 1998; 43: 25.
46. D'Amico D. Controversies in migraine: monotherapy. *Neurological Sciences*. 2012; 33(1), 141-145.
47. D'Amico D., Leone M., Grazi L., Bussone G.. When should "chronic migraine" patients be considered "refractory" to pharmacological prophylaxis?. *Neurological Sciences*. 2008; 29.1: 55-58.
48. D'Andrea G., D'Amico D., Bussone G., Bolner A., Aguggia M., Saracco M. G., Galloni E., De Riva V., Colavito D., Leon A., Rosteghin V., Perin F. The role of tyrosine metabolism in the pathogenesis of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2013; 33.11: 932-937.
49. D'Andrea G., D'Arrigo A., Dalle Carbonare M., Leon A. Pathogenesis of migraine: role of neuromodulators. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012; 52.7: 1155-1163.
50. De Felice M., Ossipov M.H., Porreca F. Persistent medication-induced neural adaptations, descending facilitation, and medication overuse headache. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24:193–196.
51. De Tommaso M., Delussi M., Vecchio E., Scirucchio V., Invitto S., Livrea P. Sleep features and central sensitization symptoms in primary headache patients. *J Headache Pain*. 2014; 15.1: 64.
52. Dichgans M., Frelinger T., Eckstein G., Babini E., Lorenz-Depiereux B., Biskup S., Ferrari M.D., Herzog J., Van den Maagdenberg A.M., Pusch M., Strom T.M. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*. 2005; 366(9483):371-377.
53. Diener H.C. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. *Cephalalgia*. 2011; 32: 423-427.
54. Diener H.C., Dodick D.W., Aurora S.K., Turkel C.C., DeGryse R.E., Lipton R.B., Silberstein S.D., Brin M.F. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010; 30:804-814.
55. Dodick D.W. Reflections and speculations on refractory migraine: Why do some patients fail to improve with currently available therapies? *Headache*. 2008; 48:828-837.
56. Dodick D.W., Eric J.E., James M.P. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2003; 43.3: 282-292.
57. Dodick D.W., Eross E.J., Parish J.M., Silber M. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache*. 2003; 43:282-292.
58. Dodick D.W., Goadsby P.J., Silberstein S.D., Lipton R.B., Olesen J., Ashina M., Wilks K., Kudrow D., Kroll R., Kohrman B., Bargar R., Hirman J., Smith J.. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2014; 13.11: 1100-1107.

59. Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E., Aurora S.K., Silberstein S.D., Lipton R.B., Diener H.C., Brin M.F. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010; Jun;50(6):921-36.
60. Dolly J.O. Synaptic transmission: Inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. *Headache*. 2003; 43(Suppl. 1):S16–S24.
61. Dolly J.O., Aoki K.R. The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Eur J Neurol*. 2006; 13(Suppl. 4):1–9.
62. Durham P. L., Cady R. Insights Into the Mechanism of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine. *Headache*. 2011; 51(10): 1573–1577.
63. Eikermann-Haerter K., Ayata C. Cortical spreading depression and migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010; 10(3):167-173.
64. Ferrari M. D., Haan J., Blokland J. A., Arndt J. W., Minnee P., Zwinderman A. H., Pauwels E. K. J., Saxena P. R. Cerebral blood flow during migraine attacks without aura and effect of sumatriptan. *Archives of neurology*. 1995; 52.2: 135.
65. Ferrari M.D., Färkkilä M., Reuter U., Pilgrim A., Davis C., Krauss M., Diener H.C. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan—a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia*. 2010; 30.10: 1170-1178.
66. Ferrari M.D., Klever R.R., Terwindt G.M., Ayata C., Van den Maagdenberg A.M. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 65–80.
67. Fields H.L. Pain: an unpleasant topic. *Pain*. 1999; Suppl 6:S61-S69.
68. Freeman S.E., Patil V.V., Durham P.L. Nitric oxide-proton stimulation of trigeminal ganglion neurons increases mitogen-activated protein kinase and phosphatase expression in neurons and satellite glial cells. *Neuroscience*. 2008; 157:542–555.
69. Freeman S.E., Patil V.V., Durham P.L. Nitric oxide-proton stimulation of trigeminal ganglion neurons increases mitogen-activated protein kinase and phosphatase expression in neurons and satellite glial cells. *Neuroscience*. 2008; 157(3), 542-555.
70. Gerwig M., Niehaus L., Kastrup O., Stude P., Diener H.C. Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. *Headache*. 2005; 45(10):1394-1399.
71. Goadsby P. J., Peter J., Hargreaves R. Refractory migraine and chronic migraine: pathophysiological mechanisms. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008; 48.9: 1399-1405.
72. Goadsby P.J., Classey J.D. Evidence for 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input. *Neuroscience*. 2003; 122:491-498.
73. Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002; 346(4):257-270.
74. Goadsby P.J., Schoenen J., Ferrari M.D., Silberstein S.D., Dodick D. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia*. 2006; 26.9: 1168-1170.
75. Graham J. R., Wolff H. G. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1938; 39:737-763.
76. Grazi L., Andrasik F., D'Amico D., Leone M., Usai S., Kass S.J., Bussone, G. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: Outcome at 3 years. *Headache*. 2002; 42:483-490.
77. Grazi L., Andrasik F., Usai S., Bussone G. Headache with medication overuse:Treatment strategies and proposals of relapse prevention. *Neurol Sci*. 2008; 29:93-98.
78. Griffiths R.R., Evans S.M., Heshman S.J., Preston K.L., Sannerud C.A., Wolf B., Woodson, P.P. Low-dose caffeine physical dependence in humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990; 255:1123-1132.
79. Gronseth G., French J. Practice parameters and technology assessments: What they are, what they are not, and why you should care. *Neurology*. 2008; 71: 1639–43.
80. Hansen J.M., Hauge A.W., Olesen J., Ashina M. Calcitonine Gene-Related Peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010; 30(10):1179-1186.

81. Heim C., Mletzko T., Purselle D., Musselman D.L., Nemeroff C.B. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: Role of childhood trauma. *Biol Psychiatry*. 2008; 63:398-405.
82. Ho T.W., Mannix L.K., Fan X., Assaid C., Furtek C., Jones C.J., Lines C.R., Rapoport A.M. Randomized controlled trial of an oral CGRP antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008; 70:1004–1012.
83. Holland P., Goadsby P.J. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches. *Headache*. 2007; 47:951-62.
84. Holland P.R., Akerman S., Goadsby P.J. Orexin 1 receptor activation attenuates neurogenic dural vasodilation in an animal model of trigeminovascular nociception. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005; 315:1380-1385.
85. Holland S., Silberstein S., Freitag F., Dodick D., Argoff C., Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012; 78: 1346-1353.
86. Holstege J.C., Van Dijken H., Buijs R.M., Holstege J. C., Dijken H. V., Buijs R. M., Goedknegt H., Gosens T., Bongers, C. M. H. Distribution of dopamine immunoreactivity in the rat, cat and monkey spinal cord. *J Comp Neurol*. 1996; 376:631–652.
87. Hougaard A., Amin F.M., Ashina M. Migraine and structural abnormalities in the brain. *Current opinion in neurology*. 2014; 27(3), 309-314.
88. Humeau Y., Doussau F., Grant N.J., Poulain B. How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie*. 2000; 82:427–446.
89. Irimia P., Palma J. A., Fernandez-Torron R., Martinez-Vila E. Refractory migraine in a headache clinic population. *BMC neurology*. 2011; 11.1: 1.
90. Jabbari B., Machado D. Treatment of Refractory Pain with Botulinum Toxins—An Evidence-Based Review. *Pain Medicine*. 2011; 12: 1594–1606.
91. Jakubowski M., Levy D., Goor-Aryeh I., Collins B., Bajwa Z., Burstein R. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors. *Headache*. 2005; 45:850-861.
92. Jakubowski M., Silberstein S., Ashkenazi A., Burstein R. Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire? *Neurology*. 2005; 65:1419–1422.
93. Jankovic J., Albanese A., Atassi M.Z., Dolly J.O., Hallett M., Mayer N.H. Botulinum Toxin: Therapeutic Clinical Practice and Science. *Elsevier Health Sciences*, 2009.
94. Johnson K.W. Innovative drug development for headache disorders: glutamate. In: Innovative drug development for headache disorders (Olesen J, Ramadan N, eds), 2008; pp 185-194. Londres, UK: Oxford University Press.
95. Juhasz G., Zsombok T., Modos E.A., Olajos S., Jakab B., Nemeth J., Szolcsanyi J., Vitrai J., Bagdy G. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain*. 2003; 106(3):461-470.
96. Kaiser E.A., Russo A.F. CGRP and migraine: Could PACAP play a role too?. *Neuropeptides*. 2013; 47.6: 451-461.
97. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): A tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*. 2004; 44: 865–872.
98. Kelman L., Rains J. C. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005; 45.7: 904-910.
99. Kosinski M., Bayliss M. S., Bjorner J. B., Ware Jr J. E., Garber W. H., Batenhorst A., Cady R., Dahlöf C.G.H., Dowson A., Tepper S. A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6™. *Quality of Life Research*. 2003; 12.8: 963-974.
100. Kristoffersen E.S., Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf*. 2014 Apr; 5(2): 87–99.

101. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*. 2001; 16:606–613.
102. Krupp L. B., LaRocca N. G., Muir-Nash J., Steinberg A. D.. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989; 46:1121–1123.
103. Krymchantowski A.V., Bigal M.E. Polytherapy in the preventive and acute treatment of migraine: Fundamentals for changing the approach. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6:283-289.
104. Krymchantowski A.V., da Cunha Jevoux C., Bigal M.E. Topiramate plus nortriptyline in the preventive treatment of migraine: a controlled study for nonresponders. *The journal of headache and pain*. 2012; 13(1), 53-59.
105. Lam D.K., Sessle B.J., Hu J.W. Glutamate and capsaicin effects on trigeminal nociception II: Activation and central sensitization in brainstem neurons with deep craniofacial afferent input. *Brain Res*. 2009; 1253:48–59.
106. Lamburu G., Matharu MS. Occipital nerve stimulation in primary headache syndromes. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012. 5:57-67.
107. Lance J. W. Current concepts of migraine pathogenesis. *Neurology*. 1993; 43.6 Suppl 3: S11-5.
108. Lance J.W. Headache. *Ann Neurol*. 1981; 10:1-10.
109. Lassen L.H., Haderslev P.A., Jacobsen V.B., Iversen H.K., Sperling B., Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002; 22(1):54-61.
110. Levy D., Burstein R.. The vascular theory of migraine: leave it or love it? *Ann. Neurol*. 2011; 69, 600–601.
111. Linde M., Gustavsson A., Stovner L. J., Steiner T. J., Barre J., Katsarava Z., Lainez J. M., Lampl C., Lanteri-Minet M., Rastenyte D., Ruiz de la Torre E., Tassorelli C., Andre C.. The cost of headache disorders in Europe: the EuroLight project. *European journal of neurology*. 2012; 19.5: 703-711.
112. Lipton R. B., Bigal M. E., Ashina S., Burstein R., Silberstein S., Reed M. L., Serrano D., Stewart W.F. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*. 2008; 63.2:148-158.
113. Lipton R. B., Dodick D. W., Silberstein S. D., Saper J. R., Aurora S. K., Pearlman S. H., Fischell R.E, Ruppel P.L., Goadsby P.J. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: A randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9:373-380.
114. Lipton R. B., Marcelo E. B. Toward an epidemiology of refractory migraine: Current knowledge and issues for future research. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008. 48.6: 791-798.
115. Lipton R.B. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology*. 2009; 72.5 Supplement 1: S3-S7.
116. Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S., Diamond M.L., Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States; data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001; 41(7):646-57.
117. Loder E.W., Rizzoli P. Tolerance and loss of beneficial effect during migraine prophylaxis: Clinical considerations. *Headache*. 2011; 51:1336-1345.
118. Lovati C., D'Amico D., Raimondi E., Mariani C., Bertora P. Sleep and headache: a bidirectional relationship. *Expert review of neurotherapeutics*. 2010; 10.1: 105-117.
119. Lovati C., D'Amico D., Rosa S., Suardelli M., Mailland E., Bertora P., Pomati S., Mariani C., Bussone, G. Allodynia in different forms of migraine. *Neurological Sciences*. 2007. 28.2: S220-S221.
120. Lucchesi C., Baldacci F., Cafalli M., Dini E., Giampietri L., Siciliano G., Gori S. Fatigue, sleep-wake pattern, depressive and anxiety symptoms and body-mass index: analysis in a sample of episodic and chronic migraine patients. *Neurological Sciences*. 2016; 1-3.
121. Lucchesi C., Sassi A. N., Siciliano G., Gori S. Fatigue is increased in episodic migraine without aura patients. *Headache*. 2013; 53:1163–1165.
122. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity. *Curr Pain Headache Rep*. 2006; 10:67-70.

123. Martelletti P., Katsarava Z., Lampl C., Magis D., Bendtsen L., Negro A., Russell M.B., Mitsikostas D-D D., Jensen R. H. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014; 15:47: 10-1186.
124. Matak L., Bach-Rojecky L., Filipovic B., Lackovic Z. Behavioral and immunohistochemical evidence for central antinociceptive activity of botulinum toxin A. *Neuroscience*. 2011; 186:201–207.
125. Mathew N. T., Kurman R., Perez F. Drug induced refractory headache-clinical features and management. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1990; 30:10: 634-638.
126. Mathew N.T. Dynamic optimization of chronic migraine treatment: Current and future options. *Neurology*. 2009; 72:S14–S20.
127. Mathew N.T., Jaffri S.F.A. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOXA®) and topiramate (TOPAMAXA®) for the prophylactic treatment of chronic migraine:A pilot study. *Headache*. 2009; 49:1466-1478.
128. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*. 2008; 137:7-15.
129. Meng J., Ovsepian S. V., Wang J., Pickering M., Sasse A., Aoki K. R., Lawrence G.W., Dolly J. O.. Activation of TRPV1 mediates calcitonin gene-related peptide release, which excites trigeminal sensory neurons and is attenuated by a retargeted botulinum toxin with anti-nociceptive potential. *J Neurosci*. 2009; 29:4981–4992.
130. Meng J., Wang J., Lawrence G. W., Dolly J.O. Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *J Cell Sci*. 2007; 120:2864–2874.
131. Messlinger K. Migraine: where and how does the pain originate? *Experimental brain research*. 2009; 196:179–193.
132. Mitsikostas D. D., Sanchez del Rio M., Waeber C., Huang Z., Cutrer F. M., Moskowitz M. A. Non-NMDA glutamate receptors modulate capsaicin induced c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis. *British journal of pharmacology*. 1999; 127.3: 623-630.
133. Mitsikostas D., Vikelis M., Viskos A. Refractory chronic headache associated with obstructive sleep apnoea syndrome. *Cephalalgia*. 2008; 28:139-143.
134. Morris M., Aurora S., Heinricher M. Beyond neurovascular: migraine as a dysfunctional neurolimbic pain network. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012; 52.10: 1553-1565.
135. Moskowitz M.A., Nozaki K., Kraig R.P. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci*. 1993; 13:1167-1177.
136. Olesen J. Detoxification for medication overuse headache is the primary task. *Cephalalgia*. 2012; 32: 420-422.
137. Olsen T. S., Friberg L., Lassen N. A. Ischemia May Be the Primary Cause of the Neurologic Deficits in Classic Migraine. *Archives of neurology*. 1987; 44: 156-161.
138. Ophoff R.A., Terwindt G.M., Vergouwe M.N., Van Eijk R., Oefner P.J., Hoffman S.M., Lamerdin J.E., Mohrenweiser H.W., Bulman D.E., Ferrari M., Haan J., Lindhout D., Van Ommen G.J., Hofker M.H., Ferrari M.D., Frants R.R. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2 are caused by mutation in the Ca channel gene CACNAL1A4. *Cell*. 1996; 87(3):543-552.
139. Ossipov M.H. Opioids in the treatment of headache: Perspective from the bench. *Headache Currents*. 2006; 3:53-62.
140. Oterino A., Ramon C., Pascual J. Experience with onabotulinumtoxinA (BOTOX) in chronic refractory migraine: Focus on severe attacks. *Headache*. 2011; 12:235-238.
141. Pauwels P.J. Diverse signaling by 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors. *Biochem Pharmacol*. 2000. 60:1743-1750.
142. Pearce L.B., First E.R., MacCallum R.D., Gupta A. Pharmacologic characterization of botulinum toxin for basic science and medicine. *Toxicon*. 1997; 35:1373–1412.
143. Peres M. F. P., Zukerman E., Young W. B., Silberstein S. D. Fatigue in chronic migraine patients. *Cephalalgia*. 2002; 22:720–724.

144. Peroutka S.J. Beyond monotherapy: Rational polytherapy in migraine. *Headache*. 1998; 38:18-22.
145. Peterlin B.L. Bariatric surgery in obese migraineurs: Mounting evidence but important questions remain. *Cephalalgia*. 2011; 31:1333-1335.
146. Peterlin B.L., Calhoun A.H., Siegel S., Mathew N.T. Rational combination therapy in refractory migraine. *Headache*. 2008; 48:805-819.
147. Porreca F., Ossipov M.H., Gebhart G.F. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci*. 2002; 25:319-325.
148. Potrebic S., Ahn A.H., Skinner K., Fields H.L., Basbaum A.L. Peptidergic nociceptors of both trigeminal and dorsal root ganglia express serotonin 1D receptors: implication for the selective antimigraine action of triptans. *J Neurosci* 2003; 23:10988-10997.
149. Qing-Ping M. Co-localization of 5-HT_{1B/1D/1F} receptors and glutamate in trigeminal ganglia in rats. *Neuroreport*. 2001; 12.8: 1589-1591.
150. Raddant A.C., Russo A.F. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med*. 2011; 13: e36.
151. Rains J.C. Chronic headache and potentially modifiable risk factors: Screening and behavioral management of sleep disorders. *Headache*. 2008; 48:32-39.
152. Rains J.C., Poceta J.S. Headache and sleep disorders: Review and clinical implications for headache management. *Headache*. 2006; 46:1344-1363.
153. Rains J.C., Poceta J.S. Sleep and headache. *Curr Treat Options Neurol*. 2010; 12:1-15.
154. Ramadan N. M. The link between glutamate and migraine. *CNS spectrums*. 2003; 8.06: 446-449.
155. Rasmussen B. K., Jensen R., Schroll M., Olesen J. Epidemiology of headache in a general population-A prevalence study. *Journal of Clinical Epidemiolog*. Volume 44, Issue 11, 1991, Pages 1147-1157.
156. Recober A., Kuburas A., Zhang Z., Wemmie J.A., Anderson M.G., Russo A.F. Role of calcitonin gene-related peptide in light-aversive behavior: implications for migraine. *J Neurosci*. 2009; 29(27):8798-8804.
157. Reed K., Black S., Banta C., Will K. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: Initial experience. *Cephalalgia*. 2010; 30:260-271.
158. Reisman Jr, E. E. The use of experimental suppositories in treating refractory migraine. *American practitioner and digest of treatment*. 1952; 3.4: 308-310.
159. Ren K. Emerging role of astroglia in pain hypersensitivity. *Jpn Dent Sci Rev*. 2010; 46:86-96.
160. Ren K. Neuron, glia and reciprocal relationships in pain processing. *Open Pain J*. 2009; 2:7-31.
161. Reuter U., Bolay H., Jansen-Olesen I., Chiarugi A., Del Rio M. S., Letourneau R., Theoharides T. C., Waeber C., Moskowitz M. A. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain*. 2001; 124.12: 2490-2502.
162. Rizzoli P., Loder E.W. Tolerance to the beneficial effects of prophylactic migraine drugs: A systematic review of causes and mechanisms. *Headache*. 2011; 51:1323-1335.
163. Robbins L. Refractory chronic migraine: long-term follow-up using a refractory rating scale. *The journal of headache and pain*. 2012; 13.3: 225-229.
164. Robbins M. S., Lipton R. B. The epidemiology of primary headache disorders. *Semin Neurol*. 2010. 30.2: 107-119.
165. Ropper A. H. Adams and Victor's principles of neurology (Vol. 9). New York: McGraw-Hill Medical 2009.
166. Rothrock J.F., Parada V.A., Sims C., Key K., Walters N.S., Zweifler R.M. The impact of intensive patient education on clinical outcome in a clinicbased migraine population. *Headache*. 2006; 46: 726-731.
167. Sancisi E., Cevoli S., Vignatelli L., Nicodemo M., Pierangeli G., Zanigni S., Grimaldi D., Cortelli P., Montagna P. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2010; 50.9: 1464-1472.

168. Sang C.N., Ramadan N.M., Wallihan R.G., Chappell A.S., Freitag F.G., Smith T.R., Silberstein S.D., Johnson K.W., Phebus L.A., Bleakman D., Ornstein P.L., Arnold B., Tepper S.J., Vandenhende F. LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. *Cephalalgia* 2004; 24:596-602.
169. Saper J. R., Dodick D. W., Silberstein S. D., McCarville S., Sun M., Goadsby P. J. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011; 31:271-285.
170. Saper J. R., Lake A. E., Hamel R. L., Lutz T. E., Branca B., Sims D. B., Kroll M. M. Daily scheduled opioids for intractable head pain: Longterm observations of a treatment program. *Neurology*. 2004; 62:1687-1694.
171. Saper J.R. "Are you talking to me?" Confronting behavioral disturbances in patients with headache. *Headache*. 2006; 46(Suppl.3):S151-S156.
172. Scher A.I., Lipton R.B., Stewart W.F.. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology*. 2003; 60.8: 1366-1368.
173. Scher A.I., Lynn A. Midgette MPH and Richard B. Lipton MD. Risk Factors for Headache Chronification. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008; 48, 1: 16–25.
174. Scher A.L., Stewart W.F., Lipton R.B. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: A populationbased study. *Neurology*. 2004; 63:2022-2027.
175. Schiavo G., Rossetto O., Montecucco C. Clostridial neurotoxins as tools to investigate the molecular events of neurotransmitter release. *Semin Cell Biol*. 1994; 5:221–229.
176. Schoenen J. Neurophysiological features of the migrainous brain. *Neurol Sci*. 2006; 27.2: s77-s81.
177. Schulman E. A., Lee Peterlin B., Lake A. E., Lipton R. B., Hanlon A., Siegel S., Morris Levin M., Goadsby P.J., Markley H.G. Defining refractory migraine: results of the RHSIS Survey of American Headache Society members. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2009; 49.4: 509-518.
178. Schulman E. Refractory migraine—a review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013; 53.4: 599-613.
179. Schulman, Elliott A., et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* . 2008. 48.6: 778-782.
180. Seidel S., Hartl T., Weber M., Matterey S., Paul A., Riederer F., Gharabaghi M., Wöber-Bingöl Ç., Wöber C., the PAMINA Study Group. Quality of sleep, fatigue and daytime sleepiness in migraine - a controlled study. *Cephalalgia*. 2009; 29:662–669.
181. Sessle B.J. Acute and chronic craniofacial pain: Brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000; 11:57–91.
182. Sessle B.J. Neural mechanisms and pathways in craniofacial pain. *Can J Neurol Sci*. 1999; 26(Suppl. 3):S7–11.
183. Seybold V.S. The role of peptides in central sensitization. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; 194:451–491.
184. Shah J.P., Phillips T.M., Danoff J.V., Gerber L.H. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2005; 99:1977–1984.
185. Shapiro R.E. How do migraine attacks stop? *Headache*. 2012; 52:191-192.
186. Shulman E.A., Traumuta G. Refractory Headache (abstract). *Headache*. 1993; 52: 3-17.
187. Silberstein S. D., Dodick D., Freitag F., Pearlman S. H., Hahn S. R., Scher A. I., Lipton R. B.. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities – clinical considerations for monotherapy versus polytherapy. *Headache*. 2007; 47:585-599.
188. Simopoulos T, Bajwa Z, Lantz G, Lee S, Burstein R. Implanted auriculotemporal nerve stimulator for the treatment of refractory chronic migraine. *Headache*. 2010;50:1064-1069.
189. Somjen G. G. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiological reviews*. 2001; 81.3: 1065-1096.

190. Sparaco M., Feleppa M., Lipton R. B., Rapoport A. M., Bigal M. E.. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia*. 2006; 26.4: 361-372.
191. Spitzer R. L., Kroenke K., Williams J. B., Löwe B.A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of internal medicine*. 2006; 166.10: 1092-1097.
192. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: The PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 1999; 282(18):1737-1744.
193. Steiner T.J., Stovner L.J., Birbeck G.L. Migraine: The Seventh Disabler. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013; 53.2: 227-229.
194. Stronks D. L., Tulen J. H. M., Bussmann J. B. J., Mulder L. J. M. M., Passchier, J. Interictal daily functioning in migraine. *Cephalalgia*. 2004; 24:271–279.
195. Teicher M.H., Andersen S.L., Polcari A., Anderson C.M., Navalta C.P., Kim D.M. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003; 27:33-44.
196. Thalakoti S., Patil V. V., Damodaram S., Vause C. V., Langford L. E., Freeman S. E., Durham P.L. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: Implications for migraine pathology. *Headache*. 2007; 47:1008–1023.
197. Thalakoti S., Patil V.V., Damodaram S., Vause C.V., Langford L.E., Freeman S.E., Durham P.L. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2007; 47(7), 1008-1023.
198. Thomsen L.L., Olesen J. Sporadic Hemiplegic Migraine. *Cephalalgia* 2004; 24:921-928.
199. Tietjen G. E., Brandes J. L., Peterlin B. L., Eloff A., Dafer R. M., Stein M. R., Drexler E., Martin V.T., Hutchinson S., Aurora S.K., Reuber A., Herial N.A., Utley C., White L., Khuder S.A. Childhood maltreatment and migraine (part III). Association with comorbid pain conditions. *Headache*. 2009; 50:42–51.
200. Uzar E., Evliyaoglu O., Toprak G., Acar A., Yucel Y., Calisir T., Cevik M.U., Tasdemir N. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine. *The journal of headache and pain*. 2011; 12.2: 239-243.
201. Vanegas H., Schaible H.G. Descending control of persistent pain: Inhibitory or facilitatory? *Brain Res Brain Res Rev*. 2004; 46:295-309.
202. Vargas B.B., Dodick D.W. The face of chronic migraine: epidemiology, demographics, and treatment strategies. *Neurol Clin*. 2009; 27:467-479.
203. Watkins L.R., Maier S.F. Glia: A novel drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2:973–985
204. Weiller C., May A., Limmroth V., Jüptner M., Kaube H., Schayck R.V., Coenen H.H., Diener H.C. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995; 8.12: 18.
205. Welch K.M., Nagesh V., Aurora S.K., Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*. 2001; 48:109-117.
206. Wessman M., Terwindt G. M., Kaunisto M. A., Palotie A., Ophoff R. A. Migraine: a complex genetic disorder. *The Lancet Neurology*. 2007; 6.6: 521-532.
207. Wilkinson M. Treatment of the acute migraine attack – current status. *Cephalalgia*. 1983; 3:61-67.
208. Wolff H.G, Tunis M.M., Goodell H. Studies on headache; evidence of damage and changes in pain sensitivity in subjects with vascular headaches of the migraine type. *A.M.A. Arch. Int. Med*. 1953; 92, 478–484.
209. Wolthausen J., Sternberg S., Gerloff C., May, A. Are cortical spreading depression and headache in migraine causally linked?. *Cephalalgia*. 2009; 29.2: 244-249.
210. Woods R.P., Iacoboni M., Mazziotta J.C.. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *New England Journal of Medicine*. 1994; 331:1689-1692.
211. Yang M., Rendas-Baum R., Varon S. F., Kosinski, M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011; 31.3: 357-367.

212. Yorns W. R., Hardison H. H. Mitochondrial dysfunction in migraine. *Seminars in pediatric neurology*. 2013; Vol. 20. No. 3. 188-193.
213. Yu D., Yuan K., Qin W., Zhao L., Dong M., Liu P., Yang X., Liu J., Sun J., Zhou G., Von Deneen K.M., Tian J. Axonal loss of white matter in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *Cephalalgia*. 2012; 0333102412466964.
214. Zeeberg P., Olesen J., Jensen R. Probable medication-overuse headache: The effect of a 2-month drug-free period. *Neurology*. 2006; 66:1894-1898.
215. Zhang X., Levy D., Nosedá R., Kainz V., Jakubowski M., Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implication for migraine with aura. *J Neurosci* 2010; 30(26): 8807-8814.
216. Zhang X., Levy D., Nosedá R., Kainz V., Jakubowski M., Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *The Journal of neuroscience*. 2010; 30.26: 8807-8814.

TABELLE

Tabella 1: caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione al T0

Età	Me=50,5	IQR=30
Durata della malattia emicranica	Me=30	IQR=50
Frequenza	Me=30	IQR=14
Anni d'abuso	Me=10	IQR=20

Tabella 2: confronto tra variabili quantitative al T0 e al controllo a 6 mesi con il test di Wilcoxon.

	T0	T1	P;r
<i>Frequenza</i>	Me=30 IQR=14	Me=14 IQR=26	0,000; 0,50
VNS	Me=8,25 IQR=5	Me=8 IQR=7	0,052; 0,25
HIT-6	Me=65,50 IQR=24	Me=63 IQR=26	0,269; 0,14
<i>FSS</i>	Me=47 IQR=54	Me=36 IQR=54	0,009; 0,34
ASC-12	Me=7 IQR=13	Me=6 IQR=16	0,089; 0,22
GAD-7	Me=10 IQR=18	Me=8 IQR=17	0,097; 0,21
PHQ-9	Me=9 IQR=20	Me=7 IQR=19	0,056; 0,25
<i>Numero di sintomatici</i>	Me=20 IQR=30	Me=10 IQR=30	0,000; 0,51

PHQ-9= Patient Health Questionnaire 9 item scale, GAD-7= Generalized Anxiety Disorder 7 item scale, ASC-12=

Allodynia Symptoms Check-list, VNS= Verbal Numeric Scale; HIT-6= Headache Impact Test; FSS= Fatigue Severity Scale.

Tabella 3: Abuso sintomatici T0

	Frequenza
Triptani	14
FANS	11
Analgesici di combinazione	5
Totale	30

Tabella 4: Abuso sintomatici T1

	Frequenza
No abuso	18
Triptani	8
FANS	2
Analgesici di combinazione	2
Totale	30

APPENDICE

Appendice 1: ICHD III BETA(International Classification of Headache Disorders 3nd Edition)

Emicrania senza aura

Criteri diagnostici:

- A. Almeno 5 attacchi¹ che soddisfino i criteri B-D
- B. La cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo)^{2,3}
- C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - 1. localizzazione unilaterale
 - 2. dolore di tipo pulsante
 - 3. dolore con intensità media o forte
 - 4. aggravata da o che limiti le attività fisiche di routine (per es., camminare, salire le scale)
- D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:
 - 1. presenza di nausea e/o vomito
 - 2. presenza di fotofobia e fonofobia
- E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3

Note:

- 1. Uno o più attacchi emicranici possono non essere facilmente distinti da episodi di cefalea simil-emicranica sintomatica. Inoltre, la natura di un singolo attacco o di pochi attacchi può essere difficile da comprendere. Pertanto, è richiesta la presenza di almeno cinque attacchi. Pazienti che altrimenti soddisfano i criteri per Emicrania senza aura ma che abbiano presentato meno di cinque episodi debbono essere codificati come Probabile emicrania senza aura.
- 2. Se il paziente si addormenta durante un attacco e al risveglio non presenta cefalea, la durata dell'attacco deve essere calcolata fino al risveglio.
- 3. Nei bambini e negli adolescenti (minori di 18 anni) gli attacchi possono durare 2-72 ore (non vi sono evidenze relative a durata inferiore alle 2 ore di attacchi non trattati).

Emicrania con aura

Criteri diagnostici:

A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B e C

B. Uno o più dei seguenti sintomi dell'aura completamente reversibili:

1. visivi
2. sensitivi
3. parola/linguaggio
4. motori
5. del tronco encefalo
6. retinici

C. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche:

1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in >5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione
2. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti¹
3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale²
4. l'aura è accompagnata, o seguita entro 60 minuti, da cefalea

D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3 ed è stato escluso un attacco ischemico transitorio.

Note:

1. Qualora, ad esempio, si presentino tre sintomi durante un'aura, la durata massima accettabile è di 3x60 minuti. I sintomi motori possono durare fino a 72 ore.
2. L'afasia è da considerarsi sintomo unilaterale, mentre la disartria può esserlo o no.

Emicrania cronica^{1,2}

Criteri diagnostici:

A. Cefalea (di tipo tensivo e/o emicranico) per ≥ 15 giorni/mese da >3 mesi² che soddisfino i criteri B e C

B. Cefalea che si manifesta in un paziente che abbia almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D per 1.1 Emicrania senza aura e/o i criteri B e C per 1.2 Emicrania con aura.

C. Cefalea che soddisfino per ≥ 8 giorni/mese per >3 mesi almeno uno dei seguenti criteri³:

1. criteri C e D per 1.1 Emicrania senza aura

2. criteri B e C per 1.2 Emicrania con aura

3. cefalea che il paziente ritenga di tipo emicranico al suo esordio ed alleviata dal trattamento con un triptano o un derivato dell'ergot

D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3

Note:

1. La diagnosi di Emicrania cronica esclude la diagnosi di Cefalea di tipo tensivo o dei suoi sottotipi poiché la cefalea con caratteristiche di tipo tensivo è inclusa nei criteri diagnostici Emicrania cronica.

2. La ragione per differenziare la forma cronica di emicrania da quella episodica consiste nel fatto che è impossibile distinguere episodi individuali di cefalea in pazienti con cefalee così frequenti o continue. In effetti le caratteristiche della cefalea possono variare non soltanto di giorno in giorno, ma persino nell'arco della medesima giornata. È estremamente difficile mantenere questi pazienti privi di trattamenti sintomatici allo scopo di osservare la storia naturale della loro cefalea. In questa situazione vengono considerati attacchi sia senza che con aura, come anche episodi di cefalea di tipo tensivo. La causa più comune di un quadro clinico suggestivo per emicrania cronica è l'uso eccessivo di farmaci sintomatici, come definito nel paragrafo Cefalea da uso eccessivo di farmaci. Circa il 50% dei pazienti apparentemente affetti da Emicrania cronica ritornano ad un sottotipo di emicrania episodica dopo la sospensione dell'abuso di farmaci sintomatici; tali pazienti sono in un certo senso erroneamente diagnosticati come Emicrania cronica. Allo stesso modo, molti pazienti che apparentemente abusano di trattamenti sintomatici non migliorano dopo la sospensione nell'assunzione di analgesici e la diagnosi di Cefalea da uso eccessivo di farmaci può in un certo senso essere inappropriata (presumendo che la cronicità indotta dall'uso eccessivo di farmaci sintomatici sia sempre reversibile). Per queste ragioni e nel rispetto della regola generale, i pazienti che

soddisfino i criteri diagnostici per Eemicrania cronica e per Cefalea da uso eccessivo di farmaci dovrebbero ricevere entrambe le diagnosi. Dopo la sospensione dell'uso eccessivo di farmaci sintomatici o l'emigrania verrà riconvertita al sottotipo di Eemicrania episodica oppure rimarrà cronica, e verrà quindi nuovamente diagnosticata in modo conseguente; nel secondo caso la diagnosi di Cefalea da uso eccessivo di farmaci può essere annullata. In alcuni Paesi è pratica comune porre diagnosi di Cefalea da uso eccessivo di farmaci soltanto alla dimissione.

3. La caratterizzazione di una cefalea che ricorra frequentemente, in genere, richiede un diario della cefalea che riporti giorno per giorno per almeno un mese le informazioni circa il dolore ed i sintomi associati.

Cefalea da uso eccessivo di farmaci

Commento generale:

Nei seguenti criteri per i diversi sottotipi, la definizione di uso eccessivo dei vari farmaci in termini di giorni di assunzione, è basata sull'opinione di esperti piuttosto che su evidenze formali.

Criteri diagnostici:

- A. Cefalea presente per ≥ 15 giorni al mese in un soggetto con una cefalea preesistente
- B. Uso eccessivo regolare da >3 mesi di uno o più farmaci che possono essere utilizzati per il trattamento acuto o sintomatico della cefalea¹
- C. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3.

Nota:

1. I pazienti devono essere codificati per uno o più sottotipi Cefalea da uso eccessivo di farmaci in base allo specifico farmaco (o farmaci) di abuso e ai criteri di ciascun sottotipo, riportati di seguito. Per esempio, un paziente che soddisfi i criteri sia per Cefalea da uso eccessivo di triptani (Assunzione regolare di uno o più triptani, in qualsiasi formulazione, per ≥ 10 giorni al mese da >3 mesi) che per uno dei sottotipi di Cefalea da uso eccessivo di altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) (Assunzione regolare di uno o più FANS diversi dall'acido acetilsalicilico per ≥ 15 giorni al mese da >3 mesi) dovrebbe avere entrambi questi codici. L'eccezione si verifica nel caso di pazienti che fanno uso eccessivo di prodotti di combinazione di analgesici che devono essere classificati al punto Cefalea da uso eccessivo di prodotti di combinazione di analgesici (Assunzione regolare di qualsiasi combinazione di ergotamina,

triptani, analgesici semplici, FANS e/o oppioidi1 per un totale di >10 giorni al mese da >3 mesi in assenza di uso eccessivo per le singole classi) e non in base ad ogni componente del prodotto. I pazienti che fanno uso di più farmaci per il trattamento acuto o sintomatico della cefalea possono assumerli in modo che si verifichi un uso eccessivo anche senza uso eccessivo dei singoli farmaci o classe di farmaci; tali pazienti devono essere classificati al punto Cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici in combinazione. I pazienti che stanno chiaramente facendo un uso eccessivo di più farmaci per il trattamento acuto o sintomatico della cefalea, ma che non sono in grado di indicare in modo adeguato i loro nomi e/o le quantità assunte devono essere classificati al punto Cefalea da uso eccessivo non verificabile di più classi farmacologiche, fino a quando non siano disponibili maggiori informazioni. In quasi tutti i casi, questo richiede un follow-up attraverso l'utilizzo del diario.

Commento:

Cefalea da uso eccessivo di farmaci costituisce il risultato dell'interazione tra un agente terapeutico utilizzato in maniera esagerata e un paziente suscettibile. Tra i pazienti con una precedente diagnosi di cefalea primaria, la maggioranza soddisfa i criteri diagnostici per Emicrania o Cefalea di tipo tensivo (o entrambi); solo una piccola minoranza di pazienti ha altre diagnosi di cefalea primaria, come Cefalea a grappolo cronica o New Daily Persistent Headache (NDPH).

La diagnosi di Cefalea da uso eccessivo di farmaci è molto importante dal punto di vista clinico; la metà dei soggetti con cefalea che si presenta almeno 15 giorni al mese da più di 3 mesi è affetta da Cefalea da uso eccessivo di farmaci. Evidenze scientifiche mostrano che la maggior parte dei pazienti con tale disturbo migliora dopo la sospensione del farmaco abusato ed, inoltre, risponde meglio a trattamenti di profilassi. Semplici informazioni su cause e conseguenze di Cefalea da uso eccessivo di farmaci costituiscono un elemento essenziale per la sua gestione. Un opuscolo informativo è spesso sufficiente per prevenire o interrompere l'uso eccessivo di farmaci. La prevenzione è particolarmente importante in pazienti con attacchi di cefalea frequenti. Tuttavia, il comportamento di alcuni pazienti affetti da Cefalea da uso eccessivo di farmaci somiglia a quello che si verifica in altre tossicodipendenze, il punteggio della Severity of Dependence Scale (SDS) è significativamente predittivo di uso eccessivo di farmaci tra i pazienti con cefalea.

1. **Appendice 2:** Eemicrania refrattaria (D'Amico D., Leone M., Grazzi L., Bussone G.. *When should "chronic migraine" patients be considered "refractory" to pharmacological prophylaxis?. Neurological Sciences. 2008; 29.1: 55-58*)

Criteri diagnostici:

- A. Pazienti con emicrania cronica in cui abbiano fallito adeguati protocolli di terapie profilattiche ad adeguati dosaggi nel ridurre frequenza degli attacchi e nell'indurre un miglioramento della disabilità legata all'emicrania.
- B. Devono essere inclusi anche i soggetti con abuso di farmaci sintomatici nel momento in cui le terapie profilattiche falliscono nel ridurre il consumo di farmaci al bisogno

Commenti:

Farmaci profilattici: dovrebbe essere tentato il maggior numero di farmaci disponibili per valutarne efficacia e tollerabilità. Non è sufficiente valutare un solo farmaco per classe di profilassi antiemicraniche.

Protocolli adeguati: devono essere stati utilizzati, a dosaggi e per un tempo sufficiente, tutti i farmaci appartenenti ai farmaci preventivi considerati di prima linea dalle linee guida internazionali; deve essere utilizzato, inoltre, almeno un farmaco dei cosiddetti farmaci di seconda o terza linea secondo protocolli adeguati.

Durata e dosaggi delle terapie profilattiche: è richiesto un periodo di trattamento per ciascun farmaco di almeno tre mesi per appurare l'efficacia dello stesso. Sarebbe ancora più opportuno continuare per ulteriori 3-6 mesi se è stato riscontrato un miglioramento nei tre mesi iniziali.

MOH: L'abuso di sintomatici deve essere trattato prima di iniziare una terapia profilattica in un paziente con emicrania cronica.

Comorbidità: è inoltre importante identificare e trattare accuratamente le comorbidità prima di definire un farmaco antiemicranico inefficace per il paziente.

APPENDICE 3: ALLODYNIA SYMPTOMS CHECK.LIST 12 (ASC-12). Domanda:
 “durante gli attacchi più forti, quanto spesso le capita di provare una sensazione di dolore sulla pelle facendo le seguenti cose?”

	Non applicabile	Mai	Raramente	Meno della metà delle volte	Metà delle volte o più
Pettinarsi i capelli					
Tirarsi i capelli all'indietro					
Radersi la faccia					
Indossare occhiali					
Indossare lenti a contatto					
Indossare orecchini					
Indossare collane					
Indossare abiti attillati					
Nella doccia con l'acqua che scorre sul viso					
Posare la faccia o la testa sul cuscino					
Esporsi a temperature elevate					
Esporsi a basse temperature					
Totale					

Interpretazione dei 12 items della Allodynia Symptom Checklist (ASC-12)

Allodinia	Intervallo ASC
Nessuna	(0-2)
Lieve	(3-5)
Moderata	(6-8)
Severa	9 o più

Punteggio 0 = non applicabile; mai; raramente

Punteggio 1 = meno della metà delle volte

Punteggio 2 = metà o più di metà delle volte

APPENDICE 4: GENERALIZED ANXIETY DISORDER 7-ITEM SCALE (GAD-7)

Nelle ultime 2 settimane, con quale frequenza le ha dato fastidio ciascuno dei seguenti problemi?	Mai	Alcuni giorni	Per più della metà dei giorni	Quasi ogni giorno
1. Sentirsi nervoso/a, ansioso/a	0	1	2	3
2. Non riuscire a smettere di preoccuparsi o a tenere sotto controllo le preoccupazioni	0	1	2	3
3. Preoccuparsi troppo per varie cose	0	1	2	3
4. Avere difficoltà a rilassarsi	0	1	2	3
5. Essere talmente irrequieto/a da far fatica a stare seduto/a, fermo/a	0	1	2	3
6. Infastidirsi o irritarsi facilmente	0	1	2	3
7. Avere paura che possa succedere qualcosa di terribile	0	1	2	3

Totale: _____

APPENDICE 5: PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE 9-ITEM SCALE (PHQ-9)

Nelle ultime 2 settimane, con quale frequenza le ha dato fastidio ciascuno dei seguenti problemi? (Segni la sua risposta con una "X")	Mai	Alcuni giorni	Per più della metà dei giorni	Quasi ogni giorno
1. Scarso interesse o piacere nel fare le cose	0	1	2	3
2. Sentirsi giù, triste o disperato/a	0	1	2	3
3. Problemi ad addormentarsi o a dormire tutta la notte senza svegliarsi, o a dormire troppo	0	1	2	3
4. Sentirsi stanco/a o avere poca energia	0	1	2	3
5. Scarso appetito o mangiare troppo	0	1	2	3
6. Avere una scarsa opinione di sé, o sentirsi un/una fallito/a o aver deluso se stesso/a o i propri familiari	0	1	2	3
7. Difficoltà a concentrarsi su qualcosa, per esempio leggere il giornale o guardare la televisione	0	1	2	3
8. Muoversi o parlare così lentamente da poter essere notato/a da altre persone. O, al contrario essere così irrequieto/a da muoversi molto più del solito	0	1	2	3
9. Pensare che sarebbe meglio morire o farsi del male in un modo o nell'altro	0	1	2	3

Totale: _____

APPENDICE 6: FATIGUE SEVERITY SCALE (FSS)

Scegliere un numero da 1 a 7 che indichi il grado di accordo con ognuna delle affermazioni; 1 indica forte disaccordo, 7 forte accordo.

1. La mia motivazione è più bassa quando sono affaticato _____

2. Ogni attività mi comporta fatica _____

3. Sono facilmente affaticato _____

4. L'affaticamento interferisce con le mie attività fisiche _____

5. Essere affaticato mi causa spesso problemi _____

6. Il mio affaticamento mi impedisce attività fisiche impegnative _____

7. L'affaticamento interferisce con l'esecuzione di determinati
compiti e impegni _____

8. L'affaticamento è uno dei tre sintomi più invalidanti per me _____

9. L'affaticamento interferisce con il mio lavoro, la mia famiglia
o la mia vita sociale _____

PUNTEGGIO: _____

APPENDICE 7: HEADACHE IMPACT TEST (HIT-6)

Quando ha mal di testa, quanto spesso il dolore è forte?

Mai

Raramente

Qualche volta

Molto spesso

Sempre

Quanto spesso il mal di testa limita la sua capacità di svolgere le attività quotidiane abituali, compresi i lavori di casa, il lavoro, lo studio o le attività con gli altri?

Mai

Raramente

Qualche volta

Molto spesso

Sempre

Quando ha mal di testa, quanto spesso vorrebbe potersi sdraiare?

Mai

Raramente

Qualche volta

Molto spesso

Sempre

Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso ha avuto la sensazione di non poterne più o si è sentito/a irritato/a, a causa del mal di testa?

Mai

Raramente

Qualche volta

Molto spesso

Sempre

Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso il mal di testa ha limitato la sua capacità di concentrarsi sul lavoro o sulle attività quotidiane?

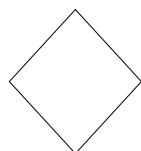
Mai

Raramente

Qualche volta

Molto spesso

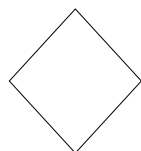
Sempre



COLONNA 1

(6 punti per ogni)

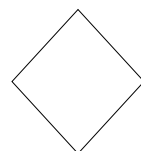
+



COLONNA 2

(8 punti per ogni)

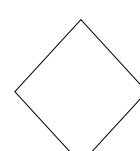
+



COLONNA 3

(10 punti per ogni)

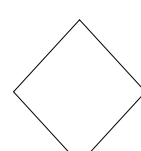
+



COLONNA 4

(11 punti per ogni)

+



COLONNA 5

(13 punti per ogni)

P Punteggio Totale
