



IL GIORNALE S.I.S.C.

ANNO III - N° 1 - 2001

PERIODICO
SCIENTIFICO
E DI INFORMAZIONE
DELLA SOCIETÀ
ITALIANA
PER LO STUDIO
DELLE CEFALEE

IN QUESTO NUMERO

- 2** Editoriale
- 6** Comunicazioni dei Soci
- 7** Dalla letteratura internazionale
- 9** XV Congresso Nazionale SISC 2001
- 16** Comunicazioni scientifiche
- 18** Corso di formazione
- 22** Calendario dei Congressi
Siti internet

EDITORIALE

TRATTAMENTO DELLE CEFALEE
CON TOSSINA BOTULINICA

DI TRAPANI G., BENTIVOGLIO A.R.

Centro Cefalee-Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

CEFALEA DI TIPO TENSIVO

La cefalea cronica di tipo tensivo è una tra le malattie a più alto costo nella società moderna a causa della sua altissima prevalenza nei paesi industrializzati: la prevalenza annua è infatti stimata intorno al 30%. Si presenta, in genere, con sensazione di costrizione o pressione, dolore o fitte, variabili in intensità, frequenza e durata, anche nello stesso soggetto.

Presupposti del trattamento

La patogenesi della cefalea tensiva non è ancora del tutto nota. Un riscontro frequente in alcuni dei pazienti affetti da cefalea cronica tensiva è una aumentata tensione dei muscoli pericranici, ma il significato fisiopatologico di questo reperto non è chiaro. Alcuni studi indicano che alla base della patogenesi della cefalea tensiva vi sia un alterato processamento centrale degli stimoli e che questa sensibilizzazione centrale possa essere facilitata da stimoli provenienti dai tessuti periferici, quale ad esempio il dolore provocato dalla co-contrazione prolungata dei muscoli.

La cefalea tensiva con ipersensibilità dolorosa delle strutture muscolari pericranici si può inserire, verosimilmente, tra le *sindromi miofasciali*, caratterizzate da: dolore diffuso, protratto, sordo e profondo, originato da punti trigger nei muscoli (o nelle fasce) e irradiato ad altre sedi limitrofe. Il dolore miofasciale riconosce nella sua patogenesi più meccanismi, con verosimile com-

presenza di un circolo vizioso "spasmo-dolore-spasmo" e sensibilizzazione nocicettiva periferica e/o centrale. Esempi di dolore miofasciale sono rappresentati dalla sindrome dello stretto toracico e da alcune forme di lombalgia cronica (27, 28).

Altri tipi di cefalea associati a punti trigger sono la cefalea cervicogenica e la cefalea associata ai disturbi dell'articolazione temporo-mandibolare.

La tossina botulinica di tipo A (BTX-A), somministrata per mezzo di infiltrazione locale, è un efficace trattamento sintomatico per un gran numero di patologie, diverse per patogenesi ed espressione clinica, ma accomunate da un patologico incremento dell'attività muscolare, che dà luogo a spasmi, contratture e alterazioni posturali.

Quando allo spasmo muscolare è associato dolore, la somministrazione di tossina sortisce l'effetto di alleviare la sintomatologia algica associata agli stati di spasmo o "contrazione eccessiva" dei muscoli. L'efficacia sul dolore è anzi di solito superiore all'efficacia relativa sull'ipertonìa e sull'eventuale ipertrofia (29, 30).

Il trattamento con BTX-A presenta numerosi vantaggi, tra i quali un effetto dose-dipendente e localizzato al solo distretto trattato, una durata d'azione piuttosto lunga, la bassa incidenza di effetti collaterali, peraltro quasi mai di rilievo.

Per questo insieme di ragioni l'interesse intorno all'impiego della BTX-A nel trattamento delle sindromi algiche è andato sempre più aumentando negli ultimi anni.

La classificazione delle cefalee tensive elaborata nel 1988 a cura del *Ad hoc committee* della *International Headache Society (IHS)*, ha suddiviso le cefalee tensive

in forme con o senza *fattore muscolare*. Il fattore muscolare è identificato dall'aumentata attività dei muscoli pericranici, dimostrabile mediante EMG a riposo o durante test funzionali, e da un'aumentata dolorabilità dei muscoli pericranici, dimostrabile con la palpazione e/o con un algometro a pressione (25).

Questa suddivisione assegna all'iperattività muscolare un ruolo importante nella patogenesi di alcune forme di cefalea tensiva.

Alcuni autori hanno addirittura suggerito la possibilità che alcune forme di cefalea cronica possano essere considerate delle varianti di distonia focale (1).

Nelle forme di cefalea tensiva cronica il be-

S.I.S.C. Consiglio Direttivo 2000-2001

PRESIDENTE

Prof. Virgilio Gallai

VICE-PRESIDENTE

Prof. Marcello Fanciullacci

SEGRETARIO

Dott. Paola Sarchielli

TESORIERE

Prof. Sergio Michelacci

CONSIGLIERI

Prof. Francomichele Puca *Past-President*

Prof. Cesare Colucci D'Amato

Dott. Giovanni D'Andrea

Dott. Sergio Genco

Prof. Vincenzo Guidetti

Dott. Massimo Leone

Prof. Luigi Alberto Pini

MEMBRI ONORARI

Prof. Mario Giacobuzzo

Prof. Giuseppe Nappi

Prof. Federigo Sicuteri

Prof. Emilio Sternieri

Comitato di redazione: A. Alberti, C. Allegretti, G. Buzzi, E. Cittadini, M. De Marinis, G. Di Trapani, B. Gallai, S. Genco, M. Guazzelli, M. Leone, G. Mazzotta, C. Peccarisi, L.A. Pini, A. Proietti Cecchini, M.P. Prudenzano, S. Rassu, C. Rossi, P. Sarchielli.

ANNO III - N° 1 - 2001 - GIORNALE TRIMESTRALE • Direttore responsabile: P. Giordano • Spedizione in A.P. comma 20/C, art.2, legge 662/96 Filiale di Perugia • Autorizzazione N° 59/99 del Tribunale di Perugia del 9/11/99 • Stampa: Aprile 2001 - Stabilimento "A.C. Grafiche s.r.l." - Cerbara Città di Castello (PG)

Inviare comunicazioni, congressi, iniziative, novità ecc. a: Giornale SISC - Castella Postale 1427 succ. 3 - 06126 Perugia

neficio tratto dalle terapie convenzionali è limitato, anche perché spesso il paziente si affida a trattamenti non specifici (il più delle volte comuni analgesici) per lo più inefficaci.

Se l'aumento di tensione dei muscoli pericranici venisse effettivamente riconosciuto come fattore causale e non solamente come un epifenomeno della cefalea tensiva, buone aspettative terapeutiche potrebbero ragionevolmente porsi nel trattamento con tossina botulinica dei muscoli cranio-cervicali.

Stato dell'arte

I risultati ottenuti con la tossina BTX-A in pazienti affetti da cefalea sono piuttosto controversi. Gran parte di questa ambiguità è ascrivibile al fatto che non vi è omogeneità nei criteri di selezione dei pazienti, della scelta dei muscoli da trattare e delle dosi utilizzate.

Nel 1994, Zwart e coll. avevano ottenuto risultati modesti trattando solo i muscoli temporali in una piccola serie di pazienti (2). Anche un recente studio condotto da Rollnik e coll. in doppio cieco su 21 pazienti ha riportato variazioni non significative sulla scala visiva analogica (VAS) relativa alla frequenza ed alla durata degli attacchi cefalalgici, al consumo di analgesici, alla soglia del dolore alla pressione, al punteggio globale della tensione muscolare ed ai parametri relativi alla qualità di vita (3). Nel 1999 Gobel e coll. hanno trattato 20 pazienti affetti da cefalea tensiva con dosi fisse di tossina iniettate bilateralmente nei muscoli frontale, auricolare e splenio, senza ottenere variazioni significative nel gruppo trattato in confronto ai pazienti trattati con placebo. Nello stesso anno, Mauskop ha trattato 12 pazienti affetti da cefalea quotidiana cronica con iniezioni nei muscoli frontale, temporale e glabellare, ottenendo un miglioramento della sintomatologia in uno solo di essi.

D'altra parte studi controllati con placebo condotti successivamente con iniezioni di BTX-A in più muscoli pericranici in pazienti affetti da cefalea tensiva cronica (32, 33) hanno riportato risultati positivi sia per quanto riguarda la riduzione della durata e dell'intensità degli attacchi che per la riduzione della contrattura muscolare (4).

I muscoli da trattare venivano selezionati tramite palpazione manuale sulla base della contrattura rilevata oppure effettuando una misurazione della soglia di dolore alla pressione tramite un algometro (Porta, 1999). Wheeler ha trattato quattro pazienti affetti da cefalea cronica con tensione dei muscoli pericranici sulla base dei punti trigger individuati dai pazienti (paraspinali, frontale, spleni, trapezio, corrugatore, temporale, scaleno), ottenendo un beneficio importante e duraturo in tutti e quattro (5).

Un criterio prognostico positivo ai fini del trattamento, individuato da Smuts e coll. (1999), era il riscontro di un esame EMG dimostrativo di attività muscolare anormale a riposo.

Nello studio condotto presso il Centro per il dolore di

Bergamo (Porta, 2000), il trattamento con BTX-A in pazienti affetti da cefalea tensiva è stato confrontato con il trattamento con metilprednisolone. L'autore riporta che l'entità del beneficio ottenuto mediante i due farmaci è sovrapponibile, mentre la durata dell'effetto è più lunga nei pazienti trattati con tossina (6).

ALTRI TIPI DI CEFALIE

• Eemicrania

Sulla scia dei positivi risultati ottenuti con la BTX-A nella cefalea tensiva, sono stati effettuati studi sul trattamento botulinico in altri tipi di cefalea come l'emigrania. Risultati incoraggianti, seppure ancora preliminari, sono stati riportati in studi controllati condotti su ampie serie di pazienti (Ward e coll., 1999).

Uno studio recente (Klapper e coll., 2000), ha dimostrato l'efficacia della BTX-A nel trattamento dei pazienti con cefalea non tensiva (meno di 10 episodi di emicrania al mese) nel ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi, quando somministrata in due regioni contemporaneamente (frontale e suboccipitale), mentre il trattamento in una sola delle due regioni dava risultati sovrapponibili a quelli ottenuti nel gruppo di controllo trattato con placebo (7). Uno studio multicentrico, effettuato in doppio cieco su 123 pazienti con emicrania (Silberstein e coll., 2000), ha confermato l'efficacia di iniezioni di tossina in più muscoli pericranici (glabellari, frontali e temporali) nel ridurre la frequenza, l'intensità, il consumo di farmaci e gli episodi di vomito associati all'emigrania (10, 11).

• Cefalea a grappolo

Freund e Schwartz hanno trattato con iniezioni di BTX-A nel muscolo temporale due pazienti affetti da cefalea a grappolo ottenendo un beneficio sulla sintomatologia fino a 12 settimane dopo il trattamento.

• Cefalee secondarie: Cefalea cervicogenica

La BTX-A può essere considerata uno strumento terapeutico efficace nei casi di cefalee conseguenti a contrattura muscolare secondaria a traumi (es. colpo di frusta) o a spasmi.

La cefalea cervicogenica è una condizione correlata dal punto di vista eziopatogenetico a patologie della colonna cervicale (1, 26). Uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, condotto su 26 pazienti affetti da cefalea cronica conseguente a colpo di frusta (Freund e coll., 2000), ha dimostrato, a quattro settimane dal trattamento, un miglioramento significativo nel dolore e nell'escursione del movimento del collo nel gruppo trattato (12, 13).

• Altre cefalee secondarie

Un beneficio da BTX-A può essere ottenuto nei pazienti che presentano cefalea secondaria a comportamenti anomali quali il bruxismo e le alterazioni posturali. In questi pazienti, in particolar modo, il trattamento può essere indirizzato correttamente grazie alla collaborazione del paziente nell'indicare i distretti muscolari più dolenti e contratti (14,15,16,17,18).

Attenzione va riservata ai casi in cui coesistano patologie a carico del rachide cervicale.

CONCLUSIONI

Dall'analisi della letteratura si conclude che la BTX-A rappresenta una terapia promettente nei casi di cefalea non responsivi ai farmaci comunemente usati, in particolare nelle cefalee associate a contrazioni, traumi o spasmi muscolari.

Benché in passato siano state riportate anche esperienze non incoraggianti, gli studi più recenti condotti su casistiche ampie di cefalea tensiva, cefalea a grappolo, emicrania e cefalea cervicogenica hanno confermato l'efficacia del trattamento con BTX-A.

Come già introdotto, la disomogeneità dei risultati ottenuti può essere spiegata, almeno in parte, alla eterogeneità dei criteri di selezione dei pazienti (che hanno portato a studiare soggetti con caratteristiche diverse) ed a problemi metodologici: gli studi che prevedono l'uso di dosi e muscoli fissi penalizzano la necessità di orientare il trattamento sulla sintomatologia del singolo paziente, anche se hanno la caratteristica di essere più riproducibili e più rigorosi metodologicamente. Un ultimo fattore, imputabile per i fallimenti terapeutici, è la scelta di trattare solo un muscolo o un gruppo muscolare, adottato in alcuni studi pilota sulla cefalea. Inoltre, è ancora lontano l'obiettivo di definire la dose totale ottimale e il numero di singole iniezioni da effettuare.

Il meccanismo d'azione della BTX-A nelle cefalee tensive non è stato ancora chiarito ma probabilmente non risiede solo nell'effetto miorelaxante provocato dalla denervazione chimica nella placca neuro-muscolare. Probabilmente, come già dimostrato in studi sulla distonia, si correla anche in modo diretto alla "modulazione" delle afferenze sensoriali alla corteccia e, secondariamente, al processamento centrale del dolore.

Questa strategia di trattamento, dunque, oltre che aprire prospettive interessanti per la profilassi della cefalee croniche (in particolar modo di quelle di tipo tensivo e cervicogenico), suggerisce nuove linee di indagine per l'accertamento dei meccanismi fisiopatologici che sottendono tali patologie.

Il trattamento delle cefalee con BTX-A, deve quindi essere considerato promettente ma ancora sperimentale e necessita ulteriori studi controllati su ampie popolazioni sia per attestarne ulteriormente l'efficacia, sia per chiarire indicazioni e modalità di trattamento, sia nella cefalea tensiva che negli altri tipi di cefalee.

BIBLIOGRAFIA

1. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of chronic cervical-associated headache with botulinum toxin A: a pilot study. *Headache*. 2000;40(3):231-6.
2. Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O. Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache*. 1994;34(8):458-62.
3. Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2000;40(4):300-5.
4. Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Med Res*. 1999; 26;4(5):183-6.
5. Wheeler AH. Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache*. 1998;38(6):468-71.
6. Porta M. A Comparative Trial of Botulinum Toxin Type A and Methylprednisolone for the Treatment of Tension-Type Headache. *Curr Rev Pain*. 2000; 4(1):31-35.
7. Klapper J.A. e coll. Botulinum toxin type A (BTX-A) for the prophylaxis of chronic daily headache. *Cephalalgia*, 2000, 20, 291-195.
8. Jensen R, Olesen J. Tension-type headache: an update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2000;13(3):285-9.
9. Wollina U. Botulinum A toxin for wrinkles: release from tension headache. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14(2):142-3.
10. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX. Migraine Clinical Research Group. *Headache*. 2000; 40(6):445-50.
11. Mathew N, Saper J, Silberstein S, Chun E, Jenkins S, for BOTOX Migraine Clinical Research Group. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of two dosages of BOTOX (botulinum toxin type A) in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 2000 Jun;40(6):445-50
12. Douglas E, Hobson, MD, Daniel F, Gladish, RN, BSc Botulinum Toxin Injection for Cervicogenic Headache. *Headache* 1997;37:253-255
13. Hobson DE, Gladish DF. Botulinum toxin injection for cervicogenic headache. *Headache*. 1997;37(4):253-5.
14. Rijdsijk BA, van ES RJ, Zonneveld FW, Steenks MH, Koole R Botulinum toxin type A treatment of cosmetically disturbing masseteric hypertrophy. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998. 7;142(10):529-32
15. Ivanhoe CB, Lai JM, Francisco GE. Bruxism after brain injury: successful treatment with botulinum toxin-A. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(11):1272-3.
16. Tan EK, Jankovic J. Treating severe bruxism with botulinum toxin. *J Am Dent Assoc*. 000;131(2):211-6.
17. Van Zandijcke M, Marchau MM. Treatment of bruxism with botulinum toxin injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(6):530.
18. Watts MW, Tan EK, Jankovic J. Bruxism and cranial-cervical dystonia: is there a relationship? *Cranio*. 1999;17(3):196-201.
19. Kunig G, Pogarell O, Oertel WH. Facial pain in a case of cranial dystonia: a case report. *Cephalalgia*. 1998;18(10):709-11.
20. Johnstone SJ, Adler CH. Headache and facial pain responsive to botulinum toxin: an unusual presentation of blepharospasm. *Headache*. 1998;38(5):366-8.

21. Girdler NM. Uses of botulinum toxin. *Lancet*. 1997 29;349(9056):953
22. Johnson EA. Clostridial toxins as therapeutic agents: benefits of nature's most toxic proteins. *Annu Rev Microbiol*. 1999;53:551-75.
23. Domzal TM. Botulinum toxin in the treatment of pain. *Neurol Neurochir Pol*. 1998;32 Suppl 1:57-60.
24. Girdler NM. Use of botulinum toxin to alleviate facial pain. *Br J Hosp Med*. 1994. 18;52(7):363.
25. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8(suppl 7):11-92.
26. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. *Headache*. 1990;30:725-726.
27. Travell J, Simons D. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.
28. Bohr T. Problems with myofascial pain syndrome and fibro-myalgia syndrome. *Neurology*: 1996;46:593-597.
29. Cheshire WP, Abashian SW, Mann JO. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain*. 1994;59: 65-69.
30. Chandler GS, Hansen HC. Botulinum toxin injections for refractory myofascial pain: case reports. *7th World Congress on Pain*; 1993.
31. Fahn S. Concept and classification of dystonia. In: Fahn S, Marsden DC, Calne DB, eds, *Advances in Neurology*. L. New York: Raven Press; 1988:1-8.
32. Relia M.A. Botulinum toxin A in the treatment of tension type headache. *Movement Disorders*: 2000; 46 (suppl. 2): 40.
33. Schulte-Mattler W.J., Wieser T., Zierz S. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *Movement Disorders*: 2000; 46 (suppl. 2): 40.

COMUNICAZIONI DEI SOCI

COORDINAMENTO REGIONALE
SOCIETÀ ITALIANA STUDIO CEFALEE
AZIENDA OSPEDALIERA "PUGLIESE-CIACCIO"
DIVISIONE DI NEUROLOGIA

**RELAZIONE SUL I° SEMINARIO
D'AGGIORNAMENTO REGIONALE
DELLE CEFALEE**

Vibo Valentia 24/02/2001

La cefalea è un disturbo estremamente frequente e rientra tra i dieci sintomi più comuni che il medico deve affrontare. L'emicrania è una diffusa condizione cronica caratterizzata da attacchi episodici di cefalea, frequentemente associati a nausea, fotofobia e più raramente vomito. L'emicrania colpisce il 12% della popolazione adulta; la qualità della vita di soggetti emicranici è notevolmente inferiore di quella della popolazione sana.

Chi soffre di emicrania non è solo sottoposto ad un notevole dolore fisico, ma vede compromesse le proprie normali attività quotidiane e sociali. L'impatto dell'emicrania sulla società è valutato in termini economici sia come costi diretti che indiretti. I costi diretti si riferiscono alle spese mediche per la cura della malattia, mentre quelli indiretti al valore della produttività persa. Sono proprio questi argomenti che sono stati discussi il giorno 24 febbraio all'hotel 501 di Vibo Valentia al seminario scientifico regionale "Migraine and stroke", organizzato dal Dr. Emilio De Caro primario della divisione di neurologia dell'azienda ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro. Oggetto di discussione del simposio scientifico è stata la possibile correlazione tra sindrome emicranica e patologie cerebrovascolari.

Sono stati presenti al convegno scientifico la Dott.ssa Paola sarchielli, dell'Università di Perugia, che ha portato il saluto del Prof. Virgilio Gallai, presidente della S.I.S.C.; il prof. Giovanbattista De Sarro e il Prof. Vincenzo Rispoli dell'Università di Catanzaro, ed i maggiori esperti regionali del settore: Prof. Umberto Agugli, primario di neurologia di Reggio Calabria; Dr. Giuseppe Zimatori, primario di medicina I di Catanzaro, Prof. Giuseppe Caminiti, primario di anestesia di Reggio Calabria; Dr. Domenico Consoli, primario di neurologia di Vibo Valentia, Dr. Francesco Fonte, primario di neurologia di Crotone, Dr. Giuseppe Galasso, primario di neurologia di Locri; Dr. Francesco Mancuso primario di neurologia di Cosenza e il Dr. Giusy Santoro primario di neuroradiologia di Cosenza. Nel corso del seminario scientifico il Dr. Rosario Iannacchero, neurologo di Lamezia Terme, del coordinamento della S.I.S.C., ha presentato ufficial-

mente una proposta di azione programmatica regionale per la diagnosi ed assistenza del malato cefalagico in collaborazione con il coordinamento regionale della società italiana medicina generale. Obiettivo della proposta è la riduzione della migrazione passiva dei cefalagici calabresi verso i centri cefalee del centro e del nord Italia e la realizzazione di condizioni ottimali di assistenza del paziente emicranico a livello della medicina del territorio, attraverso una sinergica e fattiva collaborazione tra il medico di medicina generale e lo specialista ospedaliero e territoriale. Il seminario di aggiornamento ha coinvolto non solo specialisti neurologi, internisti e farmacologi, ma un pubblico molto più vasto costituito da medici di medicina generale e dai pazienti cefalagici. La presenza del pubblico è stata numerosa, vi sono state circa 220 iscrizioni di medici al seminario e l'affluenza è stata numerosa anche nel tardo pomeriggio nelle ultime sessioni del lavoro scientifico. In particolare la presenza di specialisti neurologi e di medici di medicina generale, categorie eterogenee di medici, sedute allo stesso tavolo per discutere, analizzare, condividere e convenire su opinioni e strategie circa un problema clinico finora di esclusiva pertinenza specialistica, ha rappresentato un momento particolarmente importante per le nuove strategie di politica sanitaria, che sempre più stanno prendendo consistenza nello scenario dell'assistenza sanitaria calabrese. Nella relazione si sono evidenziati alcuni dati epidemiologici riguardanti la sindrome cefalagica per la regione Calabria e le modalità organizzative e gestionali per tamponare la migrazione passiva dei pazienti cefalalgici; tutto ciò seguendo le indicazioni del consiglio direttivo nazionale della società italiana studi cefalee. Il coordinatore regionale della S.I.S.C ha concluso il seminario, auspicando l'iniziativa di promuovere convegni e seminari interdisciplinari in quest'ottica collaborativa tra specialisti neurologi e medici di medicina generale. Scopo di questi convegni sarà quello di individuare da un lato le competenze proprie di ciascuna disciplina e le competenze di confine tra discipline, sotto il profilo operativo sia della diagnosi- ed in particolare della diagnosi differenziale- sia della terapia, e dall'altro di affrontare temi comuni da angolature di competenze disciplinari diverse, che arricchiscono il dibattito culturale, dando impulso all'uso sempre più corretto e mirato di trattamenti terapeutici.

L'azione programmatica regionale per la diagnosi, cura ed assistenza del malato cefalagico verrà presentata dal coordinatore regionale ai soci S.I.S.C., ai medici di medicina generale S.I.M.G e F.I.M.M.G nelle città di Cosenza, Reggio Calabria e Crotone nei prossimi mesi.

Dr. Rosario Iannacchero

DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

IS THERE A CORRELATION BETWEEN SPREADING DEPRESSION, NEUROGENIC INFLAMMATION AND NOCICEPTION THAT MIGHT CAUSE MIGRAINE HEADACHE?

A. Ebersberger, H. G. Schaible, B. Averbeck, F. Richter

Ann. Neurol.; 2001; 49: 7-13

Nell'emicrania classica molti pazienti presentano un'aura tra i 30 e i 45 minuti prima che inizi la cefalea.

L'aura è caratterizzata spesso da scotomi che si propagano attraverso il campo visivo e sono spesso accompagnati da sintomi somato-sensoriali. Durante l'aura una riduzione del flusso ematico è presente diffusamente a livello della corteccia cerebrale.

Nel 1944 Leão osservava un fenomeno neurale nella corteccia di coniglio che denominò "Spreading Depression" Corticale (SDC) dell'attività elettroencefalografica. Quest'ultima consiste in una lenta depolarizzazione transitoria neuronale che diffonde come un'onda unilateralmente attraverso un emisfero corticale da un focolaio primitivo ed è seguito da una depressione di più lunga durata dell'attività neuronale. Poiché la SDC si propaga ad una velocità simile a quella dello scotoma e a quella della riduzione del flusso ematico corticale nell'uomo, è stato suggerito che la SDC stessa sia il substrato fisiopatologico dell'emicrania con aura.

Si è ipotizzato inoltre che la cefalea nell'emicrania sia il risultato dell'attività nocicettiva neuronale a partire dal sistema trigemino-vascolare.

Poiché nell'uomo l'aura di solito, ma non costantemente, precede il dolore emicranico, gli Autori si interrogano sul legame che esiste tra il possibile meccanismo neuronale dell'aura, la SDC, e l'attività nocicettiva nel sistema trigemino-vascolare.

Classicamente, durante una SDC sul ratto, il po-

tassio extracellulare incrementa da 40 a 60 mM nella sostanza grigia corticale. È interessante notare che un transitorio incremento dei livelli di potassio può essere rilevato anche a livello epidurale e subdurale. In tale modo, valori elevati di potassio potrebbero depolarizzare i neuroni afferenti primari nelle meningi e indurre il rilascio perivascolare di neuropeptidi. Un'inflammation neurogenica potrebbe, in seguito, attivare il sistema nocicettivo, generando il dolore cefalico.

Tuttavia, il legame tra la SDC ed attività nocicettiva non è mai stato direttamente dimostrato negli esperimenti elettrofisiologici.

Nel presente studio, gli Autori hanno indotto in ratti anestetizzati, una SDC e hanno registrato l'attività neuronale intracorticale, epidurale e quella dei neuroni sensitivi secondari del nucleo trigeminale caudale, in seguito ad uno stimolo chimico (KCl) proveniente dalle meningi.

Gli Autori hanno osservato che la SDC corticale non è sufficiente ad attivare o sensibilizzare i neuroni sensitivi nel nucleo caudale trigeminale attraverso stimolazione della dura madre; inoltre hanno dimostrato che la DDC non è nemmeno in grado di provocare lo stravasamento plasmatico nelle meningi. Non si osserva inoltre un aumento dei livelli di potassio dosato epicorticalmente e epiduralmente dopo una SDC, e nemmeno un aumentato rilascio di CGRP e di PGE2 a livello della dura madre. Complessivamente tali risultati non supportano l'ipotesi che la SDC possa attivare il sistema trigemino-vascolare attraverso l'induzione dell'inflammation neurogenica corticale.

Sebbene alcuni studi, basati su misurazioni di flusso ematico e studi di Risonanza Magnetica funzionale, abbiano dimostrato l'esistenza della SDC nell'uomo, altri Autori non sono riusciti a dimostrare variazioni prima dell'inizio della cefalea. È stato anche dimostrato che classici farmaci anti-emicranici, come il sumatriptan o, di contro, agenti vasodilatatori, non sembrano influenzare l'inizio o la propagazione della SDC nel ratto.

Rimane pertanto completamente aperto il problema del significato e dell'importanza della SDC sull'induzione della nocicezione a livello cefalico.

POST-TRAUMATIC CHRONIC PAROXYSMAL HEMICRANIA (CPH) WITH AURA.

Manit S. Matharu and Peter J. Goadsby.

Neurology 2001; 56:273-275.

La cefalea cronica parossistica (CPH) è una cefalea rara ma ben caratterizzata. I criteri classificativi dell'International Headache Society (IHS, 1988), per porre diagnosi, richiedono almeno 50 attacchi di cefalea di forte intensità, unilaterale, orbitaria, sopraorbitaria o temporale, della durata di 2-45 minuti, associata ad almeno uno dei seguenti segni autonomici: iniezione congiuntivale, lacrimazione, congestione nasale, rinorrea, ptosi o edema palpebrale. La frequenza tipica degli attacchi è di 5 o più al giorno. I criteri IHS inoltre richiedono che gli attacchi rispondano in modo assoluto all'indometacina.

La CPH si differenzia dalla cefalea a grappolo per la prevalenza nel sesso femminile, per la brevità e la frequenza degli attacchi, e per l'assoluta risposta all'indometacina.

L'aura raramente si presenta nella cefalea a grappolo e non è stata mai descritta nella CPH. Gli Autori descrivono un paziente che ha sviluppato una CPH a breve distanza da un trauma cranico. Un uomo di 60 anni, destrimane, con anamnesi negativa per cefalea, ebbe un trauma cranico a livello della regione sopraorbitaria destra, non seguito da perdita di coscienza o amnesia.

Dopo tre giorni dall'incidente, l'iniziale dolore costante sopraorbitario destro, divenne intermittente, trafittivo, esteso anche all'orbita, alla fronte e irradiato alla regione temporo-parieto-occipitale omolaterale.

Il dolore si presentava da tre a cinque volte al giorno con una durata di 20-40 minuti, e si associava a ptosi, lacrimazione e rinorrea. All'inizio della cefalea il paziente lamentava un irrigidimento della parte destra del collo, seguito da formicolio che, nell'arco di cinque minuti, si diffondeva anche alla spalla, braccio e mano destra e persisteva fino al cessare della cefalea. Durante la

maggior parte degli attacchi, inoltre, il paziente lamentava una moderata debolezza all'arto superiore destro, che in due occasioni si era manifestato in modo molto marcato. La sintomatologia sensitivo-motoria non si era mai manifestata al di fuori della cefalea.

L'esame obiettivo, gli esami ematologici e la RMN erano risultati negativi. La somministrazione di indometacina 25 mg quattro volte al giorno aveva determinato la scomparsa della cefalea in due giorni.

Sebbene, le caratteristiche della cefalea presentata dal paziente potessero suggerire sia una cefalea a grappolo che una emicrania cronica parossistica, secondo gli Autori, la rapida e completa risposta all'indometacina, depone a favore della CPH.

I casi di cefalea responsiva all'indometacina che soddisfano i criteri diagnostici sia della cefalea a grappolo che della CPH, devono essere classificati come CPH.

La presenza di aura associata alla CPH, mai descritta in precedenza, pone il sospetto di una coesistenza tra emicrania e CPH, peraltro non riferita dal paziente e assente all'anamnesi familiare.

Un aspetto interessante della cefalea presentata dal paziente, secondo gli Autori, è l'insorgenza dopo meno di 14 giorni dal trauma cranico e la persistenza per oltre 8 settimane dallo stesso. Questo aspetto temporale soddisfa i criteri della cefalea post-traumatica secondo l'IHS. Sebbene la CPH post-traumatica sia un evento raro, la connessione temporale con il trauma suggerisce un suo ruolo causale o quantomeno precipitante la CPH. Gli Autori sostengono, per quanto riguarda la patogenesi della CPH, che in questa forma di cefalea, così come nella cefalea a grappolo, sia coinvolto il sistema trigeminale-autonomico. Quando il riflesso trigemino-autonomico viene attivato, esso potrebbe operare un feedback positivo nel precipitare l'attacco di cefalea.

In conclusione gli Autori sostengono che l'aura emicranica si può associare a cefalee trigeminom-autonomiche e può rappresentare l'espressione di un gene della suscettibilità all'aura, o l'espressione di una tipica cefalea emicranica.

TRIPTANI: LA GUERRA CONTINUA

M. Gabriella Buzzi

*Centro Cefalee Istituto Neurologico
Mediterraneo IRCCS Neuromed Pozzilli (IS)*

Il secondo millennio si chiude senza neanche una tregua nella guerra dei triptani, una guerra fortunata-

mente pacifica ma non per questo meno interessante per gli addetti ai lavori nel campo delle cefalee. Che poi, parlare di guerra pacifica non è neanche corretto poiché, nonostante la scienza sia al di sopra delle parti, c'è chi fa di alcuni aspetti della stessa un vessillo personale per altrettanto personali crociate.

L'esordio polemico vuole essere la critica, strettamente personale, che sintetizza in poche parole lo scenario che si è offerto in occasione dell'ultima battaglia "triptanica" del 2000. Il teatro che la ha ospitata è stato il 10° Seminario Internazionale Cefalee organizzato, come tradizione vuole, dal Prof Jes Olesen a Copenhagen e si è tenuto nei giorni 2 e 3 Dicembre.

L'argomento del Seminario, dal titolo "The triptans: novel drugs for migraine", è stato scelto dagli organizzatori per fare il punto della situazione sui progressi in tema di trattamento dell'attacco emicranico. In questo senso i triptani hanno rappresentato senz'altro una svolta in questo ambito ed hanno modificato le modalità di scelta della terapia dell'attacco. Il loro avvento nell'armamentario terapeutico del cefalalgologo ha peraltro posto in discussione farmaci più antichi, gli ergot derivati, mentre ha ridato lustro ad una classe di farmaci non giovanissimi, ma che negli ultimi anni è stata ottimizzata nelle indicazioni e nelle modalità di somministrazione. Questa classe è rappresentata da analgesici e FANS, un insieme di molecole che non raramente vengono assunte dal paziente cefalalgico, spesso anche in combinazione con altre sostanze che ne aumentano le prestazioni.

Secondo le linee guida della SISC (1993), i triptani rappresentano i farmaci di prima scelta nel trattamento dell'attacco emicranico. Le linee guida originali a cui tale raccomandazione si riferisce prendono in considerazione solamente il sumatriptan, unico triptano in commercio all'epoca in cui esse sono state per la prima volta redatte. Oggi, in Italia, sono a disposizione tre molecole diverse: sumatriptan (nelle sue formulazioni sottocutanea, orale, rettale, spray nasale), zolmitriptan orale (più recentemente anche nella forma orosolubile) e rizatriptan nelle forme orale standard e

orosolubile, entrambe disponibili già all'epoca della commercializzazione. Ma la grande fami-

glia dei triptani è già notevolmente cresciuta e sono disponibili in commercio in altri paesi alcuni dei nuovi triptani e molti ancora sono in fase avanzata di ricerca clinica.

La grande attività che circonda l'evoluzione della classe dei triptani coinvolge inevitabilmente molti aspetti (farmacologia, neurofisiologia, clinica e marketing) e gli operatori sembrano essere molto vivaci nei vari settori. Pertanto si cerca di definire le migliori caratteristiche che il triptano ottimale dovrebbe avere, migliorandone la rapidità di assorbimento, l'emivita e, possibilmente, riducendone gli effetti cardiovascolari.

La sintesi proposta da P. Saxena in occasione del Seminario danese conclude con l'osservazione che le differenze farmacologiche dei triptani non sono così eclatanti e l'efficacia clinica è simile. Saxena ha inoltre riproposto l'aspetto recettoriale che sembra essere la chiave per la sintesi del farmaco ideale: farmaci ad attività selettiva sui recettori 5-HT_{1D} (es: PNU-109201) non sono efficaci sul dolore emicranico mentre lo sono probabilmente gli agonisti selettivi per i recettori 5-HT_{1F} (es: LY334370 dimostratosi comunque tossico negli studi animali e pertanto non candidato a futuri sviluppi). Sembra, quindi, che il farmaco ideale debba almeno possedere attività agonista su entrambi i recettori.

In realtà, restano ancora molti i punti oscuri che non ci permettono di comprendere a fondo quale sia il migliore farmaco dell'attacco emicranico, poiché non sappiamo ancora cosa realmente provochiamo quando somministriamo un triptano. Da qui il dibattito e la polemica sul meccanismo di azione dei triptani: neurovascolare, vascolare o centrale? Il capostipite dei triptani, sumatriptan, ha inaugurato alla fine degli anni '80, un importante capitolo che ha messo in discussione molti punti di vista sulla fisiopatologia dell'attacco emicranico. Gli studi condotti presso il laboratorio di MA Moskowitz (HMS & MGH, Boston, MA) hanno infatti messo a punto un modello sperimentale di attacco emicranico e delineato un possibile meccanismo fisiopatologico dell'attacco caratterizzato da infiammazione neurogena nei territori di distribuzione del nervo trigemino. Il sumatrip-

tan, farmaco non in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, è in grado di inibire tale fenomeno con un meccanismo mediato da recettori 5HT₁ localizzati sulle fibre nervose sensitive innervanti i vasi. Questa osservazione ha ringiovanito senz'altro l'ipotesi antica del coinvolgimento della serotonina nello scatenamento dell'attacco emicranico ed ha dato un grosso impulso alla ricerca dell'ultimo decennio.

In questa ottica, la parte del Seminario "The triptans: novel drugs for migraine" ritenuta più stimolante dalla audience è stata senz'altro la sezione dedicata al dibattito sui meccanismi di azione dei triptani. Il dibattito, moderato da R. Hargreaves, è stato articolato in tre presentazioni, seguite da domande ai relatori. La prima presentazione, tenuta da W. Feniuk, ha cercato di ricondurre ad un meccanismo vascolare l'efficacia dei triptani sulla scorta delle numerose evidenze che dimostrano la attività vasocostrittrice di questa classe di farmaci. Nell'uomo, tale meccanismo sembra essere responsabile degli effetti collaterali tipici dei triptani e il punto di vista vascolare scarta l'ipotesi di un meccanismo neurogeno. In questo senso, la sintesi di triptani definiti di seconda generazione, in grado di attraversare la barriera emato-encefalica (BEE) non sembra avere aggiunto caratteristiche farmacologiche rilevanti alla potenza clinica. In effetti, i triptani di seconda generazione non si discostano di molto in termini di efficacia dal loro capostipite sumatriptan. Tale osservazione è stata proposta nel corso della seconda relazione sull'importanza della inibizione dell'infiammazione neurogena (MG Buzzi). Tutti i triptani sono in grado di inibire (in modo più o meno significativo) l'infiammazione neurogena, fenomeno descritto anche nell'uomo in corso di attacco emicranico. Il modello sperimentale si propone come metodica per verificare i meccanismi periferici dell'attacco e consente di accedere ad informazioni relative al coinvolgimento di siti nel sistema nervoso centrale (SNC) (es.: nucleo caudale del trigemino, NCT) durante attivazione del sistema trigemino-vascolare. Analogamente, un qualsiasi evento primario nel SNC può attivare tale sistema. La inibizione periferica mediante farmaci specifici contribuisce ad inibire tali eventi periferici e secondariamente quelli centrali. La capacità di alcuni farmaci di inibire tali fenomeni nell'animale di laboratorio, non sempre correla con l'efficacia clinica dei farmaci (es.: CP 122,288) sugge-

rendo che molto sofisticati meccanismi recettoriali possono essere coinvolti ed essere responsabili di questa discrepanza.

Se l'evento primario che scatena l'attacco ha origine nel SNC, allora sarebbe auspicabile la disponibilità di un farmaco ad azione puramente centrale, vale a dire un farmaco che sia in grado di raggiungere il SNC modulando la attività cellulare a tale livello senza interferire con sistemi neuro-vascolari periferici. A tale proposito, PJ Goadsby, autore della terza relazione, ha proposto il modello di inibizione della eccitabilità dei neuroni del NCT mediante applicazione locale di triptani nell'animale di laboratorio. In vivo, giungono in questa sede solo farmaci in grado di attraversare la BEE e non il sumatriptan (a meno che la BEE non venga artificialmente alterata), farmaco che comunque si conferma, con la sua azione periferica, ottimo anti-emicranico rapidamente efficace quando somministrato per via sottocutanea. Come tutti i modelli sperimentali, anche quello proposto da Goadsby ha il limite della non riproducibilità nell'uomo e pertanto non chiarisce se tale inibizione sia direttamente dovuta ai triptani che raggiungono direttamente il NCT o all'inibizione periferica che si traduce a sua volta nella ridotta attività neuronale in questo nucleo.

La complessità di questi argomenti e la difficoltà di definire le modalità attraverso le quali i triptani esplicano la loro azione saranno sicuramente argomenti di discussione e temi di ricerca per i prossimi anni.

Nonostante ciò il dibattito del Seminario danese sembra avere risolto la questione rimettendo ai voti della audience le ipotesi proposte e riconducendo il problema all'indice di gradimento.

E questo, purtroppo, sembra un problema ancor più serio.

Gli atti del Seminario saranno pubblicati nel volume *Frontiers in Headache Research*, vol. 10, *The Triptans: Novel Drugs for Migraine*, Edited by Olesen J, Ferrari M and Humphrey PPA, Oxford University Press.

Referenze

SISC - Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (1993). *Funct Neurol* 8:441-445.