

# GIORNALE delle CEFALEE

**ANNO VIII - SUPPLEMENTO AL N. 2 2012**

## **LE TERAPIE NON FARMACOLOGICHE DELL'EMICRANIA**

- 2** Le terapie non farmacologiche dell'emicrania
- 5** Neurostimolazione cerebrale non invasiva e terapia dell'emicrania: stato dell'arte e prospettive
- 8** La stimolazione elettrica occipitale nelle cefalee croniche
- 10** Aspetti psicodinamici delle cefalee

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

# Le terapie non farmacologiche dell'emicrania

Lidia Savi<sup>(1)</sup> e Carlo Lisotto<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Centro Cefalee, Neurologia II, Dipartimento di Neuroscienze, Città della Salute e della Scienza Università degli Studi di Torino; <sup>(2)</sup>Centro Cefalee. Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, Pordenone

## Introduzione

Le terapie non farmacologiche dell'emicrania comprendono numerose tecniche di diversa natura che non prevedono l'utilizzo di farmaci. Queste tecniche in parte appartengono alla medicina tradizionale (ad es. fisioterapia, blocchi anestetici, chirurgia), e in parte alla medicina non convenzionale o alternativa (ad es. agopuntura, osteopatia, chiropratica). Le terapie non convenzionali secondo il Parlamento Europeo (risoluzione del 29 maggio 1997) e il Consiglio d'Europa (risoluzione 1206/1999) costituiscono l'insieme dei sistemi medici e delle discipline terapeutiche aventi in comune il fatto che la loro validità non è riconosciuta, o lo è solo parzialmente. Le varie terapie non convenzionali hanno diverse origini e presentano grandi differenze tra loro. Non esiste un sistema di classificazione condiviso e per questo in genere vengono solo elencate. Alcune di queste terapie si presentano come sistemi medici autonomi con teorie e procedure e una letteratura scientifica propria. Spesso possono contare anche su istituzioni, scuole e associazioni professionali. Le più diffuse tra queste sono: la medicina tradizionale cinese che comprende anche l'agopuntura, la medicina ayurvedica indiana e la chiropratica.

Per le finalità di questo numero monografico, vengono trattate solamente le terapie non farmacologiche utilizzate solo a scopo preventivo. Non verranno trattate le procedure impiegate per il trattamento sintomatico. La terapia preventiva non farmacologica può rappresentare un'alternativa al trattamento farmacologico, come pure un'integrazione di quest'ultimo.

Le numerose tecniche a disposizione possono venire utilizzate singolarmente o in associazione tra loro. Se utilizzate da sole, possono venire impiegate prima di iniziare una qualsiasi terapia farmacologica, come avviene nella maggior parte dei casi, oppure dopo l'impiego di una o più terapie farmacologiche rivelatesi inefficaci o non tollerate dai pazienti a causa di effetti collaterali.

I trattamenti non farmacologici sono in genere molto ricercati, in alternativa alle tradizionali terapie farmacologiche, da quei pazienti che desiderano curare l'emicrania evitando di assumere farmaci per

periodi prolungati, soprattutto in considerazione dell'eventualità di possibili effetti collaterali più o meno marcati e/o frequenti. I principali vantaggi della terapia in esame sono quindi, prima di tutto, dovuti al mancato impiego di farmaci; in secondo luogo, eccetto alcune situazioni particolari, l'assenza di controindicazioni dal punto di vista medico ne permette un utilizzo tranquillo in quasi tutti i pazienti e, infine, il ridottissimo numero di effetti collaterali ne accresce il grado d'accettazione da parte di questi ultimi.

I principali svantaggi sono rappresentati dalla non sempre semplice reperibilità di queste tecniche sul territorio nazionale; dal fatto che, normalmente, esse richiedono un notevole dispendio di tempo, elemento che, oggi, rappresenta un notevole *handicap* agli occhi degli addetti ai lavori e dei pazienti; da un'efficacia molto legata alla manualità dell'esecutore, fattore difficilmente valutabile a priori; dal discreto impegno economico che deriva dalla loro implementazione, considerato che, nella maggior parte dei casi, esse non sono riconosciute dal SSN; dalla necessità di proseguirle nel tempo, con regolarità e costanza, per cui è fondamentale la compliance del paziente e dalla risposta più lenta rispetto alla terapia farmacologica. Nei casi in cui la terapia non farmacologica viene effettuata prima di una terapia di profilassi farmacologica, se inefficace, esse potrà ritardare l'inizio di una terapia farmacologica adeguata, con il rischio di una cronicizzazione della cefalea e, parimenti, l'eventuale sovrapposizione di una cefalea dovuta all'uso eccessivo di analgesici. Di certo, la terapia non farmacologica deve essere impiegata in alternativa al trattamento farmacologico tradizionale in tutti quei casi in cui non è possibile somministrare farmaci (gravi controindicazioni mediche all'assunzione di farmaci quali, per esempio, grave insufficienza epatica e/o renale). Può pure essere utilizzata in alternativa al trattamento farmacologico tradizionale nei casi in cui sia preferibile evitare l'assunzione di farmaci (gravanza in atto o programmata, allattamento, terapie farmacologiche croniche multiple, scarsa tollerabilità alle terapie farmacologiche, bambini/adolescenti e anziani). È infine particolar-

mente indicata in una serie di situazioni diverse, quali:

- pregressi ripetuti trattamenti farmacologici con insufficiente o inadeguata risposta
- inadeguata compliance da parte del paziente al trattamento farmacologico
- resistenza del paziente o dei genitori (nel caso di bambini/adolescenti) all'uso di farmaci
- peggioro frequente utilizzo di analgesici
- presenza di disturbi in comorbilità, per i quali può essere indicato il trattamento con le terapie non farmacologiche
- situazioni di particolare tensione in ambito familiare, scolastico, professionale
- crisi legate a determinati fattori scatenanti, soprattutto di tipo ambientale
- ridotta frequenza delle crisi (<4 giorni/mese di cefalea).

Le controindicazioni a questi trattamenti, minime e decisamente inferiori a quelle di qualsiasi terapia farmacologica, si possono distinguere in assolute e relative.

L'unica controindicazione assoluta a questo tipo di trattamento è rappresentata dai pazienti non collaboranti (pazienti che non vogliono effettuare le sedute, che non riescono a capire il meccanismo di base o che preferiscono una terapia di tipo farmacologico).

Controindicazioni relative sono invece rappresentate da tutte quelle situazioni che impediscono un corretto svolgimento della terapia: pazienti che non hanno il tempo o una sufficiente tranquillità per effettuare le sedute, per continuare a domicilio la terapia quando è il caso e, infine, pazienti che non riescono a effettuarla a causa del loro coinvolgimento diretto.

Le terapie non farmacologiche valutate in questo numero de Il Giornale delle Cefalee sono quelle attualmente più studiate e in grado di offrire nuove promettenti prospettive future, in particolare per pazienti affetti da emicrania intrattabile e refrattaria, episodica e soprattutto cronica:

- 1) La stimolazione magnetica trans-cranica (TMS)
- 2) La neurostimolazione dei nervi occipitali
- 3) La psicoterapia.

Per quanto riguarda la chiropratica e l'osteopatia, di recente sono stati presentati contributi scientifici sotto forma di poster in occasione dei Congressi Nazionali della SISC, nella finalità di trovare criteri sia di selezione dei pazienti eleggibili che di valutazione di efficacia delle terapie, che possano essere condivisi tra il fisioterapista (o l'operatore in genere che esercita tali procedure) e lo specialista cefalologo. A queste metodiche verrà dedicato un breve capitolo, proprio in virtù di una possibile futura maggiore collaborazione interdisciplinare. In un'indagine svolta in Gran Bretagna nel 2001, sono state interpellate 223 associazioni professionali rappresentanti varie terapie alternative e complementari, e è stato chiesto quali erano le quindici patologie in cui ritenevano che la loro tecnica potesse essere efficace. A questa domanda hanno risposto 66 associazioni (34%) ed è emerso come cefalee e soprattutto emicrania fossero la seconda patologia citata in ordine di frequenza. In particolare modo, le tecniche ritenute utili per il trattamento dell'emicrania sono state: aromaterapia, tecnica di Bowen, chiropratica, ipnositerapia, massoterapia, dieta, riflessologia, reiki e yoga (1).

Le terapie non farmacologiche utilizzate per la terapia di profilassi dell'emicrania di cui esistono pubblicazioni valide dal punto di vista scientifico sono le seguenti: biofeedback, tecniche varie di

### S.I.S.C. Consiglio Direttivo

#### **PRESIDENTE:**

**Luigi Alberto Pini**

#### **VICE PRESIDENTE:**

**Giorgio Bono**

#### **PAST PRESIDENT:**

**Vincenzo Guidetti**

#### **SEGRETARIO:**

**Maria Pia Prudenzeno**

#### **TESORIERE:**

**Paola Sarchielli**

#### **CONSIGLIERI:**

**Maria Gabriella Buzzi**

**Paolo Calabresi**

**Pierangelo Geppetti**

**Rosario Iannacchero**

**Federico Mainardi**

**Innocenzo Rainero**

#### **PRESIDENTI ONORARI:**

**Marcello Fanciullacci**

**Mario Giacobozzo**

**Giuseppe Nappi**

**Lorenzo Pinessi**

**Emilio Sternieri**

**Giorgio Zanchin**

#### **PROBIVIRI:**

**Enrico Del Bene**

**Flavio Devetag**

**Anna Ferrari**

**Davide Moscato**

**Marco Trucco**

#### **REVISORI DEI CONTI:**

**Giovanni Rossini**

**Elisabetta Tozzi**

**Leonardo Triggiani**

Comitato di redazione: **Redattore Capo:** Carlo Lisotto **Delegato S.I.S.C.:** Rosario Iannacchero **Membri:** Franco Granella, Federico Mainardi, Maria Pia Prudenzeno, Innocenzo Rainero, Grazia Sances, Marco Trucco.

Redazione Giornale delle Cefalee: [giornalecefalee@sisc.it](mailto:giornalecefalee@sisc.it)

Ufficio di Segreteria S.I.S.C.: [sisc@sisc.it](mailto:sisc@sisc.it)

Casella postale 17 succ. 3 - 06123 Perugia

[www.sisc.it](http://www.sisc.it)

**ANNO VIII - Supplemento al N. 2 - 2012 - GIORNALE QUADRIMESTRALE • Direttore responsabile:** G. Giordano

• **Spedizione** in A.P. D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) Art. 1, comma 2, DCB Perugia • **Autorizz.** n. 10/05 del Trib. di PG del 1/4/2005 •

**Stampa:** AGOSTO 2012 - Tip. GIOSTRELLI s.n.c. - Ponte S. Giovanni - Perugia • Tel. e Fax 075 5990492 • E-mail: [giostrelli1@virgilio.it](mailto:giostrelli1@virgilio.it)

rilassamento, terapia cognitivo-comportamentale, terapia del sonno, chiropratica, osteopatia, fisioterapia, agopuntura, TENS, TMS, attività fisica, blocchi anestetici, dieta, tecniche ortodontiche e gnatologiche, tecniche chirurgiche (tra cui la neurostimolazione dei nervi occipitali).

## Chiropratica e osteopatia

La chiropratica è nata alla fine del XIX secolo negli Stati Uniti e mira a diagnosticare e trattare, attraverso la manipolazione, disturbi delle articolazioni vertebrali, dei muscoli e dei legamenti. Questo tipo di trattamento si basa sul presupposto che una disfunzione della colonna vertebrale, del bacino o delle articolazioni delle estremità possa provocare disordini nelle funzioni nervose associate. A sua volta questo può causare sindromi dolorose o anche malattie specifiche. Il trattamento consiste essenzialmente in particolari manipolazioni. Più recentemente è stato introdotto un nuovo tipo di trattamento definito "riabilitazione attiva", che consiste in regimi di fitness e di resistenza calibrati sulle singole persone. L'osteopatia è un sistema di medicina manuale che prende in considerazione le interrelazioni tra la struttura del corpo umano e il suo modo di funzionare. Il trattamento consiste in manipolazioni del sistema muscolo-scheletrico basate sul principio che la malattia derivi da condizioni meccaniche non corrette del corpo. L'attenzione si concentra sui fattori che possono mantenere il disturbo. Le tecniche principalmente utilizzate per agire sulle cause del dolore sono: massaggio per rilassare muscoli contratti, *stretching* per facilitare la mobilità delle articolazioni, manipolazioni e altre tecniche di massaggio energetico e veloce. In uno studio prospettico, randomizzato a gruppi paralleli, condotto su un gruppo di 218 pazienti affetti da emicrania, le manipolazioni cervicali si sono rivelate efficaci quasi come la terapia di profilassi con amitriptilina, con una riduzione dell'indice di cefalea del 40% contro il 49% dell'amitriptilina e il 41% riscontrato con le due terapie associate (2). Altri studi randomizzati, controllati, più recenti confermano l'efficacia di manipolazioni spinali, *stretching* e mobilizzazione nella profilassi dell'emicrania con percentuali di successo che vanno dal 30% a oltre il 50% dei casi trattati (2-6). In un recente studio in aperto condotto su 42 soggetti di sesso femminile sottoposti a osteopatia, sono stati ottenuti buoni risultati, pur con i limiti del disegno in aperto. Le pazienti trattate sono state sottoposte a terapie manipolative osteopatiche per 50 minuti per un periodo di 10 settimane. È stato ottenuto un significativo miglioramento sia dei punteggi sia MIDAS che SF-36. Anche l'intensità e la frequenza delle crisi sono diminuite (7). A testimonianza di una possibile collaborazione futura tra la SISC e il *Centre pour l'étude, la recherche et la diffusion Osteoèathiques (CERDO)*, è stata recentemente

stampata una tesi da di Diploma in Osteopatia da parte di 4 laureati in Fisioterapia: Valentina Guglielmo, Silvia Piva, Michele Rossitti e Daniele Zibellini. Ognuno dei 4 operatori ha collaborato con un responsabile di un Ambulatorio SISC per la selezione dei pazienti (8). I risultati ottenuti hanno mostrato una potenziale efficacia del trattamento osteopatico in quanto sono stati raggiunti gli obiettivi primari dello studio: riduzione della frequenza degli attacchi ( $p<0,05$ ), dei giorni con dolore ( $p<0,05$ ), e dei giorni in cui sono stati assunti farmaci ( $p<0,05$ ); ma soprattutto miglioramento immediato della qualità della vita ( $p<0,001$ ). I trattamenti manuali sono controindicati in caso di fratture, lesioni gravi o in presenza di osteoporosi e devono sempre essere condotti con attenzione in caso di persone anziane, debilitate o con fragilità ossea. È inoltre sempre molto importante che l'operatore abbia ricevuto un addestramento adeguato.

## Bibliografia

- 1) Long L, Huntley A, Ernst E. Which complementary and alternative therapies benefit which conditions? A survey of the opinions of 223 professional organizations. *Complement Ther Med* 2001;9(3):178-85.
- 2) Nelson CF, Bronfort G, Evans R, Bolin P, Goldsmith CH, Anderson AV. The efficacy of spinal manipulation, amitriptyline and the combination of both therapies for the prophylaxis of migraine headache. *J Manipulative Physiol Ther* 1998;21(8):511-9.
- 3) Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans R, Goldsmith CH, Assendelft WJ, Bouter LM. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001878.
- 4) Fernandez-de-las-Penas C, Alonso-Blanco C, San-Roman J, Miangollara-Page JC. Methodological quality of randomized controlled trials of spinal manipulation and mobilization in TTH, migraine, and cervicogenic headache. *J Orthop Sports Phys Ther* 2006;36(3):160-9.
- 5) Maher C. A randomized controlled trial of chiropractic spinal manipulative therapy for migraines. *J Manipulative Physiol Ther* 2001;24(2):143-4.
- 6) Sandor PS, Afra J. Non-pharmacological treatment of migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2005;9(3):202-5.
- 7) Voigt K, Liebnitzky J, Burmeister U, Sihvonen-Riemenschneider H, Beck M, Voigt R, Bergmann A. Efficacy of osteopathic manipulative treatment of female patients with migraine: results of a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med* 2011;17(3):225-30.
- 8) Guglielmo V, Piva S, Rossitti M, Zibellini D. Il trattamento osteopatico manipolativo: una proposta innovativa all'interno delle terapie per le cefalee primarie. Studi pilota. Tesi di Diploma in Osteopatia presso *CERDO*, anno accademico 2011-2012.

# Neurostimolazione cerebrale non invasiva e terapia dell'emicrania: stato dell'arte e prospettive

Filippo Brighina, Giuseppe Cosentino, Brigida Fierro

*Dipartimento di Biomedicina e neuroscienze Cliniche (BioNeC), Università degli Studi di Palermo*

La cefalea e soprattutto l'emicrania, che ne rappresenta una delle forme più invalidanti, è un disturbo notevolmente diffuso nella popolazione ed è responsabile di notevole disabilità e di considerevoli costi sia diretti, per la diagnostica e la terapia, che indiretti, legati al ridotto rendimento lavorativo ed alle assenze dal lavoro (1). Benché la maggiore parte delle emicranie sia ben aggredibile con la terapia farmacologica, sia per quanto riguarda il trattamento sintomatico che per quello di profilassi, una discreta percentuale di pazienti non risponde a tali presidi o presenta controindicazioni all'uso dei farmaci e deve fare ricorso a terapie diverse per contenere la propria sofferenza (2). Tra l'armamentario delle possibili alternative al trattamento farmacologico, negli ultimi anni notevole sviluppo hanno conosciuto le tecniche di neurostimolazione cerebrale non invasiva. Inizialmente utilizzate con finalità principalmente di ricerca per lo studio dei meccanismi fisiopatologici, tali tecniche hanno più recentemente trovato applicazione anche in protocolli sperimentali per il trattamento delle patologie neurologiche includendo tra queste il dolore cronico (3-4) e l'emicrania (5). In atto due procedure sono principalmente impiegate a tale scopo: la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione transcranica con correnti dirette o continue (tDCS). Introdotta da Barker e coll. (1985) (6), la TMS si basa sul principio dell'elettromagnetismo di Faraday (7): una corrente passa all'interno di una bobina (coil) posta sul capo generando un campo magnetico perpendicolare che è in grado di penetrare le strutture sottostanti, senza venirne attenuata o deflessa, attivando così direttamente i neuroni della corteccia cerebrale. La TMS viene erogata in impulsi singoli o ripetuti a diversa frequenza. La TMS ripetitiva (rTMS) è di particolare interesse per le applicazioni terapeutiche poiché è in grado di indurre modificazioni plastiche che durano nel tempo anche dopo il termine della stimolazione con effetti che dipendono dalla frequenza di stimolo. Treni con frequenza inferiore od uguale ad 1 stimolo per secondo (1 Hz) inducono un'inibizione corticale con un meccanismo simile alla depressione dell'attività sinaptica documentata nei modelli sperimentali e nota come Long Term Depression

(LTD). All'opposto, stimolazioni a frequenza superiore ad 1 Hz potenziano l'attività sinaptica con un meccanismo simile alla Long Term Potentiation (LTP). Il primo a sfruttare tale potenzialità con finalità terapeutica fu George e coll. (1995) che dimostrò l'efficacia dell'rTMS ad alta frequenza nel trattamento della depressione (8). Il razionale era quello di andare a potenziare con una stimolazione ad alta frequenza un'area corticale che esercita un ruolo di controllo sull'umore e sull'emotività (la regione prefrontale di sinistra) che risultava ipoattiva agli studi di immagine funzionale nei pazienti depressi. I risultati furono sorprendenti e dopo avere raccolto negli anni numerose evidenze tramite studi controllati la tecnica è ora approvata negli USA dall'FDA per il trattamento della depressione resistente. L'rTMS è stata studiata come possibile approccio terapeutico alternativo in diverse patologie neurologiche e psichiatriche con risultati ancora però non altrettanto consistenti. Di più recente introduzione nel campo della neurostimolazione con finalità anche terapeutiche è la tDCS. Questa si basa sull'uso di correnti elettriche dirette o continue erogate da una batteria a basso amperaggio (1-2 mA), in un range pertanto di assoluta sicurezza. La tDCS non è in grado di attivare direttamente le strutture neurali inducendo potenziali d'azione, come fa la rTMS, ma modula il grado di attivazione della corteccia agendo in modo differenziato sul potenziale transmembrana: le correnti anodiche depolarizzano aumentando l'eccitabilità, mentre quelle catodiche esplicano un effetto opposto di inibizione inducendo iperpolarizzazione. Come la stimolazione magnetica anche la tDCS, per la sua capacità di modulazione plastica, è stata impiegata efficacemente sia nello studio delle funzioni corticali che in protocolli terapeutici sperimentali, anche come alternativa alla rTMS rispetto alla quale ha il vantaggio di costi assai più contenuti e di maggiore facilità d'uso(9). Tra le varie applicazioni terapeutiche tDCS ed rTMS sono state studiate anche come possibili presidi alternativi nel trattamento delle sindromi dolorose croniche e tra queste anche nell'emicrania ove è stata impiegata sia nel trattamento dell'attacco che in quello di profilassi (3-5). Le basi per il trattamento sintomatico nascono dall'os-

servazione che l'interferenza con TMS era in grado di bloccare nell'animale d'esperimento il fenomeno della cortical spreading depression, quella modificazione dell'attività elettrica corticale che è ritenuta il meccanismo fisiopatologico dell'aura emicranica (10). Su tale presupposto Clarke e coll. (2006) dimostravano che la TMS erogata sull'area occipitale in pazienti emicranici durante l'attacco era in grado di attenuare il dolore e i sintomi associati ed in una discreta percentuale di pazienti di interrompere l'attacco a due ore (11). Gli autori osservavano anche che gli effetti terapeutici erano soprattutto evidenti nei pazienti affetti da emicrania con aura. Per superare le limitazioni del trattamento e massimizzarne gli effetti in uno studio successivo Lipton e coll. (2010) impiegavano un coil (stimolatore) portatile appositamente disegnato per l'auto-impiego da parte del paziente (12) che poteva così trattare l'attacco autonomamente senza necessità di recarsi al centro di riferimento. Lo studio che includeva 164 pazienti, era controllato tramite impiego di stimolatore fittizio (placebo) che veniva con procedura randomizzata assegnato ad un gruppo di pazienti di controllo. I risultati dimostravano una significativa superiorità sulla percentuale di pazienti liberi dal dolore a 2 ore della TMS reale (39%) rispetto al placebo (22%), con un vantaggio terapeutico però modesto (17%) ed una scarsa efficacia su altri outcome quali consumo di analgesici, e consistenza dell'effetto laddove il trattamento reale non differiva dal placebo.

Le tecniche di neurostimolazione sono state studiate anche nel trattamento di prevenzione con differenti strategie principalmente volte da un lato a potenziare il controllo nocicettivo, dall'altro a correggere una condizione di alterata eccitabilità riscontrata negli studi neurofisiologici. La prima evidenza a tal proposito è quella fornita da uno studio pilota eseguito dal ns gruppo nel 2004 su un piccolo gruppo di pazienti affetti da emicrania cronica in cui veniva effettuato un trattamento con sessioni ripetute di rTMS facilitatoria della corteccia dorso-laterale prefrontale (DLPFC) di sinistra (13). Lo studio era controllato tramite rTMS fittizia (sham, placebo) che veniva eseguita in modo randomizzato su una parte dei pazienti trattati. Il razionale era di potenziare l'attività di un'area come la DLPFC nota per il suo ruolo nel controllo nocicettivo al fine di interferire efficacemente con i meccanismi che favoriscono la cronicizzazione ed il mantenimento del dolore (13). Il trattamento si dimostrava in grado di ridurre in modo significativo i giorni di cefalea, ma anche la disabilità ed il consumo di analgesici nei pazienti trattati con rTMS vera rispetto a quelli sottoposti a placebo. Il

risultato tuttavia non era confermato da uno studio successivo eseguito sempre su pazienti con emicrania cronica con rTMS facilitatoria della DLPFC. Gli autori infatti non evidenziavano significative variazioni dei parametri clinici nei pazienti trattati con rTMS vera rispetto a placebo. Qui però veniva impiegata una frequenza di stimolo di 10 anziché 20Hz (14). L'obiettivo di potenziare l'attività di aree coinvolte nel controllo nocicettivo è stato perseguito molto recentemente tramite tDCS da DaSilva e coll. (2012) in pazienti affetti da emicrania cronica (15). In questo studio gli autori sceglievano di potenziare con tDCS anodica l'area motoria poiché la stimolazione di tale regione corticale ha già dimostrato significativi effetti terapeutici nel dolore cronico, neuropatico e non. Il trattamento consisteva di sedute di stimolazione erogate a giorni alterni per un mese con un successivo periodo di osservazione che si protraeva per 4 mesi. I risultati mostravano effetti terapeutici tardivi con un trend che iniziava però nel periodo di osservazione e diveniva significativo rispetto al placebo solo all'ultimo controllo del follow-up, a 4 mesi dal termine del trattamento. Altra strategia era adottata negli studi di Teepker e coll. (2010) ed Antal et coll. (2010) eseguito il primo con rTMS (16) ed il secondo con tDCS (17) che si ponevano l'obiettivo di ridurre l'eccitabilità corticale in pazienti emicranici sulla base dell'ipotesi maggiormente accreditata che attribuisce all'ipereccitabilità corticale un ruolo primario nella fisiopatologia dell'emicrania. Teepker e coll. (2010) infatti effettuavano stimolazioni inibitorie al vertice tramite rTMS ad 1 Hz in pazienti con emicrania senz'aura, ma non osservavano effetti significativi rispetto al gruppo di controllo sugli outcome principali ottenendo unicamente una riduzione dell'intensità degli attacchi (15). Ugualmente deludente si rivelava lo studio di Antal e coll. 2011 in cui, sulla base dello stesso razionale, veniva impiegata la tDCS con correnti catodiche inibitorie per ridurre l'eccitabilità della corteccia visiva in pazienti affetti da emicrania. I risultati dimostravano infatti un effetto significativo solo sulla severità degli attacchi e non sulla durata né sulla frequenza degli stessi (16).

Quali considerazioni trarre da queste evidenze? La neurostimolazione sembra fornire interessanti prospettive per il trattamento alternativo dell'emicrania: mostra evidenza di efficacia, seppure limitata, è di impiego sicuro, presentando minimi effetti collaterali e controindicazioni ed è anche competitiva sotto il profilo economico. Le apparecchiature per la rTMS hanno costi rilevanti ma una volta acquisite hanno costi d'esercizio modesti facilmente ammortizzabili; ancora più vantaggiosa è la tDCS

sia per i costi (circa 1/10 rispetto all'rTMS) che per il peso e le dimensioni dell'apparecchiatura che la rendono particolarmente agevole consentendone già l'impiego a domicilio; peraltro per la tDCS è presumibile ipotizzare una ulteriore evoluzione in tal senso verso stimolatori miniaturizzati. Tuttavia, la strada per l'impiego routinario nel trattamento dell'emicrania è ancora lunga. Il nodo più rilevante è certo rappresentato dalla scarsità di studi consistenti con i requisiti degli RCT: trial randomizzati e controllati su casistiche di adeguata numerosità, che vengono considerati imprescindibili nella valutazione dell'efficacia di farmaci o altre procedure terapeutiche. L'unico trial che soddisfa tali requisiti è quello di Lipton et al (2010) circa gli effetti della rTMS nel trattamento sintomatico che dimostra un effetto terapeutico significativo. Tuttavia, il guadagno reale rispetto al placebo è modesto, la procedura comporta costi elevati (richiedendo l'impiego di stimolatori portatili) ed è certamente poco agevole nell'impiego a causa delle caratteristiche fisiche di peso e dimensione che ne limitano la fruibilità restringendone l'uso pressoché esclusivamente a domicilio.

Per il trattamento di profilassi invece, le strategie che sembrano produrre maggiori risultati, come abbiamo visto sono quelle che mirano a potenziare il controllo anti-nocicettivo e particolare interesse è rivolto alla tecnica della tDCS per i bassi costi e la facilità d'impiego. Tuttavia gli studi sinora effettuati sono ancora insufficienti anche perché condotti su casistiche esigue, non consentendo l'individuazione di eventuali tipologie o sottogruppi di pazienti maggiormente responsivi. Inoltre, i parametri dei trattamenti sono molto disomogenei tra i vari studi, non permettendo neanche una valutazione cumulativa dei risultati. Ulteriori evidenze con accurata valutazione dei parametri di stimolazione su casistiche ampie sono pertanto necessarie per arrivare a un giudizio conclusivo circa l'efficacia reale delle tecniche di neurostimolazione cerebrale non invasiva nell'emicrania, definendo anche le tipologie di pazienti con maggiori probabilità di risposta ed i parametri di stimolazione ottimali. In tale ottica si colloca proprio un recente studio multicentrico italiano randomizzato e controllato (rispondente ai criteri dell'RCT) nato sotto l'egida della SISC ed attualmente in corso di svolgimento. Lo studio si propone tramite la cooperazione di più centri (Università di Bari, Università di Palermo, IRCCS Mondino di Pavia, IRCCS Neuromed di Pozzilli (IS)) di reclutare un numero adeguato di pazienti per poter dirimere circa la reale efficacia della tDCS con finalità antinocicettiva (correnti anodiche su DLPFC ed area motoria) nel trattamento di profi-

lassi dell'emicrania cronica. I risultati probabilmente disponibili entro il prossimo anno potranno ulteriormente contribuire alla soluzione di tale questione, aprendo, si spera, nuove e concrete opportunità terapeutiche per i pazienti.

## Bibliografia

- 1) Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193-210.
- 2) Fumal A, Schoenen J. Current migraine management: patient acceptability and future approaches. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2008;4:1043-57.
- 3) Plow EB, Pascual-Leone A, Machado A. Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. *J Pain*. 2012;13:411-24.
- 4) O'Connell NE, Wand BM, Marston L et al Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011;47:309-26.
- 5) Magis D, Jensen R, Schoenen J. Neurostimulation therapies for primary headache disorders: present and future. *Curr Opin Neurol* 2012;25:269-76.
- 6) Barker AT, Jalinous R, Freeston I. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.
- 7) Faraday, Michael (1839, 1844). *Experimental Researches in Electricity*, vols. i. and ii. Richard and John Edward Taylor; vol. iii. Richard Taylor and William Francis, 1855.
- 8) George MS, Wassermann EM, Williams WA et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6:1853-6.
- 9) Najib U, Bashir S, Edwards D et al. Transcranial brain stimulation: clinical applications and future directions. *Neurosurg Clin N Am* 2011;22:233-51.
- 10) Holland PR, Schembri CT, Fredrick JP, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of migraine aura. *Proceedings of the 61st Annual Meeting of the Academy of Neurology*; 2009 April 25; Seattle, WA.
- 11) Clarke BM, Upton AR, Kamath MV et al. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain* 2006;7:341-6.
- 12) Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: randomized, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:373-80.
- 13) Brighina F, Piazza A, Vitello G, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci* 2004;227:67-71.
- 14) Conforto A, Goncalves A, Mercante J, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic migraine: a pilot study. *Cephalalgia* 2011;31(suppl 1):94.
- 15) Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache* 2012;52(8):1283-95.
- 16) Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* (2010);30:137-44.
- 17) Antal A, Kriener N, Lang N, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011;31:820-8.

# La stimolazione elettrica occipitale nelle cefalee croniche

Fabio Marchioretto

Ambulatorio Cefalee, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)

## Introduzione

I pazienti affetti da cefalee croniche presentano una ridotta performance lavorativa e più in generale una significativa alterazione della qualità della vita. Secondo i criteri classificativi dell'International Headache Society ICDH-II, una cefalea primaria viene definita come cronica quando il numero degli attacchi dolorosi supera la frequenza di 15 o più al mese per almeno 3 mesi. L'Emicrania cronica è una condizione che soddisfa i criteri diagnostici dell'Emicrania senz'aura ma temporalmente caratterizzata da più di 15 episodi al mese per almeno 3 mesi. In Studi epidemiologici tale condizione ha una prevalenza tra l'1,3% e il 2,4% della popolazione (1-2-3).

La Medication Overuse headache è una condizione morbosa introdotta con la seconda edizione della classificazione IHS ed è caratterizzata da un uso anormale di farmaci: ergotamini, oppioidi, triptani, FANS, farmaci di associazione ed altri analgesici; la cefalea è presente per più di 15 giorni al mese per almeno 3 mesi con almeno 10 assunzioni di triptani, ergotamini, oppioidi o farmaci di associazione oppure più di 15 assunzioni per i FANS.

La prevalenza della MOH si attesta approssimativamente sull'1% della popolazione mondiale dimostrando però un trend di continua crescita. Diversi importanti Studi longitudinali di popolazione dimostrano che il consumo eccessivo di farmaci sintomatici rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo di una forma di cefalea cronica. Il trattamento della MOH rimane tuttora molto complesso e consiste sostanzialmente in una terapia di disassuefazione. La quota di ricadute rimane comunque elevata al follow-up di 1 anno. Uno studio prospettico su 240 pazienti con MOH trattati con un protocollo di disassuefazione e successiva terapia di profilassi ha fatto rilevare che al follow-up ad 1 anno 137 pazienti pari, al 51,1%, non avevano più una cefalea cronica né un abuso di farmaci, 8 pazienti (3,3%) non ebbero alcun miglioramento dopo la disassuefazione e 95 (39,6) svilupparono nuovamente un overuse. La presenza di una percentuale consistente di pazienti che non trovano benefici dai trattamenti tradizionali testati a vari dosaggi e in diverse associazioni e che conducono una vita piena di dolore fisico e psicologico senza intravedere vie d'uscita, palleggiati tra uno specialista e l'altro, e che dopo tanti viaggi della speranza alla fine si arrendono, impone anche moralmente a

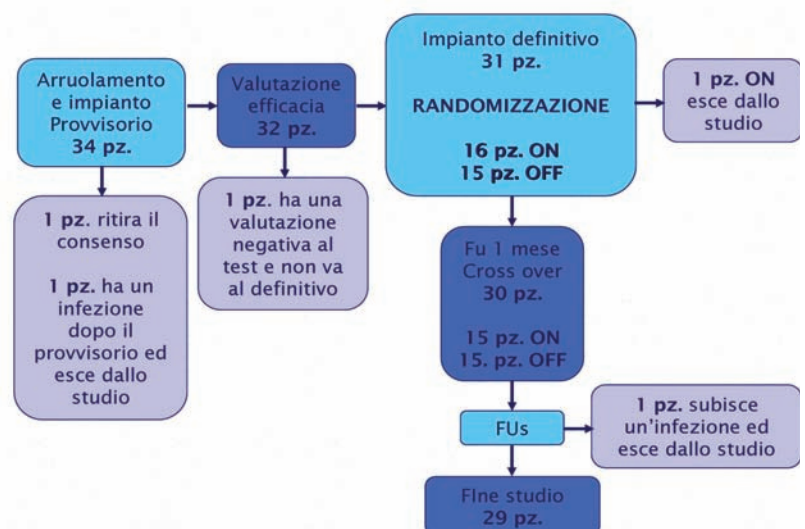
medici e ricercatori di continuare a cercare strenuamente soluzioni alternative. Con questa convinzione abbiamo intrapreso un trial randomizzato recentemente pubblicato (4) e basato sulla stimolazione del nervo occipitale in queste forme di cefalea.

La stimolazione elettrica di afferenti sensitive primarie è nota avere un effetto antinocicettivo come dimostrato dal lavoro di Manjit Matharu et al. (5) i quali tramite PET hanno rilevato in pazienti con forme di emicrania cronica modificazioni significative nel flusso ematico cerebrale relativo rCBF correlato alle scale di dolore nella regione rostrale del ponte, nella corteccia cingolata anteriore (ACC) e nel nucleo del cuneo e nella ACC e nel pulvinar di sinistra correlato ai punteggi di percezione della parestesia indotta dalla stimolazione elettrica. Peraltro il pattern di attivazione della regione rostrale del ponte è altamente suggestiva per un ruolo di questa struttura nella fisiopatogenesi dell'emicrania cronica e lo indica come possibile locus di neuro modulazione indotta dalla stimolazione elettrica occipitale.

Obiettivo del nostro lavoro è stato quello di valutare efficacia e sicurezza della stimolazione elettrica del nervo occipitale mediante device impiantato sottocute e di valutare anche possibili variazioni nella disabilità, qualità della vita e quantità di farmaci assunti nei pazienti sottoposti all'impianto. Essendo difficile realizzare un vero braccio di controllo abbiamo scelto di disegnare il nostro progetto come studio prospettico, randomizzato con cross-over (Tab.1).

Tabella 1

## Le fasi dello studio





Da un punto di vista metodologico, i pazienti eleggibili che avevano risposto ad una fase di impianto provvisorio con device esterno, sono stati sottoposti all' impianto definitivo sottocutaneo nel cavo ascellare di un elettrostimolatore e randomizzati in due bracci Stimolazione ON e Stimolazione OFF. Dopo 1 mese veniva effettuato il cross-over - prima in caso di grave intensità del dolore - infine tutti i pazienti sono stati "swicciati" alla Stimolazione ON registrando nel follow-up ad 1 anno valutando il grado di disabilità (misurata con la scala MIDAS), la qualità della vita (SF-36) e il consumo di farmaci (diario del paziente).

Sono stati arruolati 34 pazienti (76% femmine e 34% maschi, con età media  $46 \pm 11$  anni). Di questi 30 sono stati randomizzati e 29 hanno concluso lo studio. L'intensità e la frequenza degli attacchi è risultata significativamente più bassa nel braccio ON rispetto al braccio OFF ( $P < 0.05$ ) e si riduceva dal baseline e ad ogni valutazione di follow-up in tutti i pazienti con stimolazione ON.

In riferimento alla disabilità il punteggio del MIDAS A e B è passato da valori rispettivamente di 70 e 8 al baseline fino a 14 e 5 al follow-up a 1 anno, dimostrando quindi un netto miglioramento della qualità della vita.

### Risultati al FU - MIDAS

Visita	MIDAS TOT		MIDAS A		MIDAS B	
	Mediana	1°-3° quartile	Mediana	1°-3° quartile	Mediana	1°-3° quartile
Baseline	79	30 - 135	70	50 - 88	8	7 - 8
FU 1 mese	27.5	0 - 52	25	17 - 40	6	5 - 7
FU 3 mesi	19	0 - 44	20	12 - 35	6	5 - 6
FU 6 mesi	10	0 - 27	19	12 - 28	6	4 - 7
FU 12 mesi	10	0 - 20	14	8 - 16	5	4 - 6
<i>p</i> -value	< 0.001*		< 0.001*		< 0.001*	

\*Test di Friedman

Il consumo di triptani e FANS si è ridotto in maniera estremamente consistente dal baseline (20 e 25,5 dodi/mese fino a rispettivamente 3 e 2 dosi mese al follow up ad 1 anno).

In totale abbiamo avuto 5 eventi avversi lievi: 2 infezioni e 3 migrazioni di elettrodi, problematiche facilmente superabili. Naturalmente siamo consapevoli che il nostro lavoro ha dei limiti in riferimento alla scarsa numerosità campionaria e all'assenza di un vero gruppo di controllo ma riteniamo comunque di aver portato un contributo rilevante alla dimostrazione che la stimolazione elettrica del nervo occipitale è una procedura sicura ed efficace in forme selezionate di cefalee croniche. Ulteriori studi dovranno arrivare

### Risultati al FU - TERAPIA FARMACOLOGICA MENSILE

Valutazione	Triptani N=22	FANS N=16
Baseline	20 (17-26)	25.5 (8.0-57.5)
1 mese	5.5 (2-8)	4 (1-11)
2 mesi	4 (2-7)	3.5 (0.5-8)
3 mesi	5.5 (2-8)	5 (0.5-6.5)
4 mesi	4.5 (2-7)	3 (0-6)
5 mesi	3.5 (2-6)	2 (0-5.5)
6 mesi	3.5 (2-7)	4 (0-5)
7 mesi	3.8 (2-7)	3.5 (0-6)
8 mesi	4.5 (2-8)	4 (0-5)
9 mesi	3.5 (3-6)	2 (0-4)
10 mesi	3.5 (2-6)	3 (0.5-5)
11 mesi	4 (2-6)	3 (0-5.5)
12 mesi	3 (2-6)	2 (0-5.5)
<i>P</i> -value	< 0.001*	< 0.001*

Valore mediano (1°-3° quartile), \*Test di Friedman

per introdurre questa metodica in via definitiva tra le possibili opzioni terapeutiche da offrire ad una tipologia di pazienti che convive disperatamente con la propria condizione morbosa (6-9).

### Bibliografia

- 1) Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998;38(7):497-506.
- 2) Castillo J, Muñoz P, Guitera V, Pascual J. Kaplan Award 1998. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999;39(3):190-6.
- 3) Lanteri-Minet et al 2003 - Lanteri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, et al. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003;102(1-2):143-9.
- 4) Serra G, Marchioretto F. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial. *Pain Physician* 2012;15:245-53.
- 5) Matharu MS, Bartsch T, Ward N, et al. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*. 2004;127(Pt 1):220-30. Epub 2003 Nov 7.
- 6) Coeytaux RR, Linville JC. Chronic daily headache in a primary care population: Prevalence and headache impact scores test. *Headache* 2007;47:7-12.
- 7) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004;24[Suppl 1]:1-160.
- 8) Mathew NT. Dynamic optimization of chronicmigraine treatment: Current and future options *Neurology* 2009;72 S14-S20.
- 9) Jasper JF, Hayek SM. Implanted occipital nerve stimulation. *Pain Physician* 2008;11(2):187-200.

# Aspetti psicodinamici delle cefalee

Rosa Lo Baido<sup>(1)</sup>, Sabina La Grutta<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Dipartimento di Biomedicina e Neuroscienze Cliniche (BioNeC), Università di Palermo;

<sup>(2)</sup>Dipartimento di Psicologia Università di Palermo

Lo spettro delle cefalee colpisce un numero ampio di persone, con quadri clinici a diversa espressività sintomatologica e con gradi variabili di gravità.

In molti casi la cefalea comporta una restrizione alla normale vita affettiva, relazionale, sociale, lavorativa; in una parola può compromettere la qualità della vita fino alla sofferenza cronica e all'invalidità.

L'attenzione agli aspetti organici delle cefalee va, comunque, associata ad un interesse costantemente rivolto ai correlati psicologici e psichiatrici.

Qualsiasi forma di cefalea, dalla muscolo-tensiva all'emicrania, presenta problematiche ed implicazioni psicologiche che meritano particolare attenzione sia da parte del clinico sia da parte del paziente. Ansia e depressione si rilevano, infatti, con grande frequenza nei pazienti con cefalea. E' soltanto un percorso terapeutico integrato che prenda in carico anche gli aspetti psicologici, emotivi, affettivi, del paziente può migliorare notevolmente la prognosi.

Diventa legittimo, allora, chiedersi cosa si nasconde dietro alla cefalea.

O meglio cosa nasconde la cefalea?

E ancora, la cefalea colpisce a caso o sceglie le sue vittime?

In che misura conoscere queste risposte può aiutare il paziente a stare meglio e il clinico a impostare una terapia su misura del paziente?

Intanto dobbiamo ipotizzare che la cefalea possa rappresentare una difesa. In questo caso, la malattia del corpo è una soluzione, disadattiva, disfunzionale, a eventi stressanti interni e/o esterni che, anziché trovare una strategia vincente di superamento del problema (strategie di coping, adattamento), prendono la via somatica. Quindi, in altre parole, la cefalea sarebbe una

soluzione somatica a questioni che dovrebbero essere affrontate nella mente.

Marty, psicosomatista, attribuisce a questi pazienti una modalità di pensiero "concreto", cioè la difficoltà o l'impossibilità a cogliere e a metabolizzare a livello mentale situazioni esterne e/o interne cariche di tensione emotiva. In altri termini, stati di eccitazione della mente (eventi stressanti) se non possono essere trasformati per mezzo del pensiero e l'azione si scaricano attraverso un eccessivo utilizzo del canale somatico per via del sistema neurovegetativo.

Con il termine *alessitimia* si fa riferimento ad una alterazione specifica del funzionamento mentale caratterizzato dalla difficoltà a identificare e descrivere i sentimenti, a differenziare i sentimenti dalle sensazioni somatiche, scarso utilizzo della fantasia, una modalità di pensiero eccessivamente orientato verso la concretezza.

Questa condizione sarebbe precursore di tutte le malattie psicosomatiche e quindi anche delle cefalee.

In effetti numerose ricerche confermano la presenza della disposizione *alessitimica* nei pazienti con cefalea in misura maggiore rispetto alla popolazione generale.

Molti pazienti affetti da cefalea si dimostrano poco interessati agli aspetti mentali del loro dolore, insistono sulla natura esclusivamente fisica della loro sofferenza e non ritengono utile una visita per conoscere meglio il proprio funzionamento mentale.

Con questi pazienti il progetto terapeutico deve passare attraverso una psicoterapia volta a creare una comunicazione, un ponte, tra il corpo e la mente, così da disattivare la difesa somatica e aprire spazi di pensabilità. Altrimenti il rischio è la cronicizzazione che comporta una difficoltà di trattamento.

**CALENDARIO DEI CONGRESSI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI  
DI INTERESSE PER GLI SPECIALISTI IN CEFALIEE**

**XXVII CONGRESSO  
NAZIONALE SISC**  
Perugia, 26-28 settembre 2013  
Per informazioni:  
[www.sisc.it](http://www.sisc.it)

**65<sup>TH</sup> ANNUAL MEETING OF THE  
AMERICAN ACADEMY OF  
NEUROLOGY**  
San Diego (USA), 16-23 marzo 2013  
Per informazioni:  
[www.aan.com/go/am13](http://www.aan.com/go/am13)

**7<sup>TH</sup> WORLD CONGRESS ON  
CONTROVERSIES IN NEUROLOGY**  
Istanbul (Turchia), 11-14 aprile 2013  
Per informazioni:  
[www.comtecmed.com/cony/2013](http://www.comtecmed.com/cony/2013)

**NETWORKING WORLD  
ANESTHESIA CONVENTION**  
Bangkok (Tailandia), 23-27 aprile 2013  
Per informazioni:  
[www.nwac.org](http://www.nwac.org)

**58<sup>TH</sup> CONGRESSO NAZIONALE DELLA  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
NEUROFISIOLOGIA CLINICA**  
Firenze, 9-11 maggio 2013  
Per informazioni:  
[www.sinc-italia.it](http://www.sinc-italia.it)

**LIII CONGRESSO NAZIONALE SNO**  
Firenze, 15-18 maggio 2013  
Per informazioni:  
[www.snoitalia.it](http://www.snoitalia.it)

**4<sup>TH</sup> INTERNATIONAL CONGRESS  
ON NEUROPATHIC PAIN**  
Toronto (Canada), 23-26 maggio 2013  
Per informazioni:  
[www.kenes.com/neuropathic](http://www.kenes.com/neuropathic)

**36° CONGRESSO DELL'ASSOCIAZIONE  
ITALIANA PER LO STUDIO DEL  
DOLORE**  
Verona, 30 maggio - 1 giugno 2013  
Per informazioni:  
[www.aisd.it](http://www.aisd.it)

**23<sup>TH</sup> MEETING OF THE EUROPEAN  
NEUROLOGICAL SOCIETY**  
Barcellona (Spagna), 8-11 giugno 2013  
Per informazioni:  
[www.ensinfo.org](http://www.ensinfo.org)

**16<sup>TH</sup> INTERNATIONAL HEADACHE  
CONGRESS and 55<sup>TH</sup> MEETING OF  
THE AMERICAN HEADACHE  
SOCIETY**  
Boston (USA) 27-30 giugno 2013  
Per informazioni:  
[www.ihc2013.com](http://www.ihc2013.com)

**XXI WORLD CONGRESS OF  
NEUROLOGY and 17<sup>TH</sup> CONGRESS OF  
THE EUROPEAN FEDERATION OF  
NEUROLOGICAL SOCIETY**  
Vienna (Austria), 21-26 settembre 2013  
Per informazioni:  
[www.wen-neurology.com](http://www.wen-neurology.com)

**XLIV CONGRESSO NAZIONALE  
DELLA SOCIETÀ ITALIANA  
DI NEUROLOGIA**  
Milano, 2-5 novembre 2013  
Per informazioni:  
[www.neuro.it](http://www.neuro.it)

**4<sup>TH</sup> EUROPEAN HEADACHE AND  
MIGRAINE TRUST INTERNATIONAL  
CONGRESS**  
Copenaghen (Danimarca), 18-21 settembre 2013  
Per informazioni:  
[www.ehmtic2014.com](http://www.ehmtic2014.com)

## Siti Internet focalizzati su cefalee e dolore

1. [www.sisc.it](http://www.sisc.it) Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC)
2. [www.cefaleecampania.it](http://www.cefaleecampania.it) Sezione Campania della SISC
3. [www.cefaleepugliabasilicata.it/default.asp](http://www.cefaleepugliabasilicata.it/default.asp) Sezione Puglia-Basilicata della SISC
4. [www.legaitalianacefalalgici.it](http://www.legaitalianacefalalgici.it) Lega Italiana Cefalalgici (LIC)
5. [www.sinpia.eu](http://www.sinpia.eu) Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA)
6. [www.sinc-italia.it](http://www.sinc-italia.it) Società Italiana di Neurofisiologia Clinica (SINC)
7. [www.aisd.it](http://www.aisd.it) Associazione Italiana per lo Studio del Dolore (AISD)
8. [www.sinpf.it](http://www.sinpf.it) Società Italiana di NeuroPsicoFarmacologia (SINPF)
9. [www.neuro.it](http://www.neuro.it) Società Italiana di Neurologia (SIN)
10. [www.simi.it](http://www.simi.it) Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)
11. [www.snoitalia.it](http://www.snoitalia.it) Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologici Ospedalieri (SNO)
12. [www.sirn.net](http://www.sirn.net) Società Italiana di Riabilitazione Neurologica (SIRN)
13. [www.sicd.it](http://www.sicd.it) Società Italiana dei Clinici del Dolore (SICD)
14. [www.siaarti.it](http://www.siaarti.it) Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI)
15. [www.ainat.it](http://www.ainat.it) Associazione Italiana Neurologi Ambulatoriali e Territoriali (AINAT)
16. [www.i-h-s.org](http://www.i-h-s.org) International Headache Society (IHS)
17. [www.ehf.org.org](http://www.ehf.org.org) European Headache Federation (EHF)
18. [www.americanheadachesociety.org](http://www.americanheadachesociety.org) American Headache Society (AHS)
19. [www.efns.org](http://www.efns.org) European Federation of Neurological Societies (EFNS)
20. [www.ensinfo.org](http://www.ensinfo.org) European Neurological Society (ENS)
21. [www.w-h-a.org](http://www.w-h-a.org) World Headache Alliance (WHA)
22. [www.l-t-b.org](http://www.l-t-b.org) Lifting the burden – The Global Campaign against Headache
23. [www.eurolight-online.eu](http://www.eurolight-online.eu) Eurolight – A European project to highlight the impact of headache
24. [www.aan.com](http://www.aan.com) American Academy of Neurology (AAN)
25. [www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org) International Association for the Study of Pain (IASP)
26. [www.worldinstituteofpain.org](http://www.worldinstituteofpain.org) World Institute of Pain (WIP)
27. [www.headaches.org](http://www.headaches.org) National Headache Foundation



**CHE HANNO PER INTERESSE CEFALIEE E DOLORE**