

GIORNALE delle CEFALEE

ANNO IX - N. 2 - SETTEMBRE 2013

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

IN QUESTO NUMERO

- 2** Editoriale
- 6** Nota Editoriale
- 9** Eventi Sezioni Regionali
- 14** Caso Clinico
- 16** Novità dalla letteratura
- 19** Calendario Congressi
- 20** Siti Internet dedicati a cefalee e dolore

EDITORIALE

La Neuro-stimolazione nel trattamento delle cefalee croniche

S. Caproni, A. Rossi, P. Calabresi, P. Sarchielli

Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliera "Santa Maria della Misericordia",
Università degli Studi di Perugia

Le cefalee primarie hanno al giorno d'oggi un grande impatto socioeconomico, interessando quasi la metà della popolazione generale. In particolare, le forme croniche, che comportano una rilevante disabilità, hanno una prevalenza stimata del 3% [1]. Il progressivo peggioramento che porta alla cronicizzazione delle forme episodiche interessa soprattutto le cefalee codificate nella classificazione internazionale nei primi tre gruppi: emicrania, cefalea di tipo tensivo, cefalee autonomico-trigeminali. Nei casi di cefalea ad elevata frequenza la terapia sintomatica, sebbene efficace, deve necessariamente essere affiancata da una terapia preventiva per evitare l'instaurarsi di un abuso farmacologico. La terapia preventiva raggiunge un'efficacia non superiore al 50% e, a causa delle controindicazioni e degli effetti collaterali, non è tollerata da diversi pazienti [2]. Ne consegue che, in molti casi, la cefalea diventa refrattaria alle terapie di prima e seconda linea.

Nell'ambito dei trattamenti alternativi non farmacologici le tecniche di neuro-stimolazione, invasive e non invasive, hanno conosciuto un notevole sviluppo negli ultimi anni, sebbene non possano essere considerate un approccio del tutto nuovo. Già nel

I secolo D.C., infatti, il medico Scribonius Lagus consigliava all'imperatore Claudio l'applicazione della *Torpedo marmorata*, un pesce elettrico, per ridurre il dolore al capo e alla schiena. Molto più recentemente, negli ultimi 50 anni, sono stati studiati molti tipi di neuro-stimolazione, ma è dopo la prima pubblicazione della stimolazione del nervo occipitale del 1999 [3] che il numero delle ricerche sull'argomento ha presentato un andamento esponenziale.

I principali metodi di neuro-stimolazione sono rappresentati dalla stimolazione del nervo occipitale (ONS), dalla stimolazione cerebrale profonda (DBS), dalla stimolazione del ganglio sfeno-palatino (SPGS), dalla stimolazione magnetica transcranica (TMS), dalla stimolazione con corrente diretta transcranica (tDCS), dalla stimolazione del nervo vagale (VS) e dalla stimolazione del nervo sovra-orbitario (SVS). Questi metodi possono essere classificati in invasivi / non invasivi o centrali / periferici (vedi Tabella). In letteratura viene spesso usato alternativamente il termine "neuro-modulazione", sottolineando la reversibilità e la possibilità di adeguamento dinamico dei parametri di queste tecniche.

Tabella - Metodi di neuro-stimolazione invasivi e non invasivi

Neuro-stimolazione Centrale	Invasiva	Stimolazione cerebrale profonda
	Non Invasiva	Stimolazione magnetica transcranica
Neuro-stimolazione Periferica	Invasiva	Stimolazione con corrente diretta transcranica
	Non Invasiva	Stimolazione del nervo occipitale
		Stimolazione del ganglio sfeno-palatino
		Stimolazione vagale
		Stimolazione del nervo sovra-orbitario

Neuro-stimolazione centrale.

Metodi invasivi

Il razionale dell'uso della DBS dell'ipotalamo nel trattamento delle forme croniche delle cefalee autonomico-trigeminali si basa sull'osservazione dell'iperattivazione alla risonanza magnetica funzionale durante la fase acuta [4] e dell'incremento della densità della sostanza grigia nel suo contesto [5] nei pazienti affetti da queste forme di cefalea. Dopo la prima applicazione in un caso di cefalea a grappolo refrattaria nel 2001 [6], molti altri studi hanno valutato la metodica con diversi disegni sperimentali che hanno portato risultati variabili. Sebbene l'unico trial clinico randomizzato in doppio cieco non abbia raggiunto l'end point primario (riduzione della frequenza della cefalea nel primo mese di trattamento), la sua prosecuzione open label a un anno ha mostrato un significativo miglioramento nel 64% dei pazienti [7]. Un'efficacia di circa il 70% nella profilassi della cefalea a grappolo cronica è stata confermata da un recente studio con follow-up medio di 8 anni [8]. Sono stati riportati iniziali risultati positivi per la profilassi di altre forme di cefalea autonomico-trigeminali (emicrania parossistica e SUNCT) [9-12]. Ad oggi non esistono evidenze dell'efficacia della DBS nella terapia acuta della cefalea a grappolo. Tra le principali complicanze del trattamento sono riportati il sanguinamento (nel 3% dei casi), attacchi di panico con disautonomia, disturbi della motilità oculare, attacchi ischemici transitori, euforia, infezioni sottocutanee, perdita di coscienza. Non vengono riportate, invece, alterazioni del ritmo sonno-veglia. Dato che nella maggior parte dei casi l'interruzione della stimolazione è seguita dopo un breve periodo dalla esacerbazione della cefalea, l'effetto della DBS sembra solamente sintomatico, non in grado di modificare la storia naturale della malattia. In un recente studio, in cui è stata valutata l'effettiva posizione dell'elettrodo nei pazienti trattati, è stata evidenziata un'area target al confine tra ipotalamo e mesencefalo, in cui passano molti tratti nervosi (fascicolo longitudinale dorsale, fascicolo mammillo-tegmentale, fascicolo retroflesso di Meynert), senza differenze di localizzazione tra casi migliorati e casi non migliorati [13]. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che la DBS dell'ipotalamo non modifica la soglia dolorifica né i network cerebrali del dolore [14-15]. Ne consegue che l'efficacia della DBS dell'ipotalamo nella cefalea a grappolo croni-

ca non dipende da un semplice meccanismo analgesico né dalla stimolazione diretta dell'ipotalamo, così come la sua inefficacia non sembra collegata al posizionamento degli elettrodi.

Neuro-stimolazione centrale.

Metodi non invasivi

La TMS è un modo non invasivo e sicuro di modulare transitoriamente l'eccitabilità corticale cerebrale attraverso l'applicazione di un singolo impulso magnetico (spTMS) o brevi impulsi magnetici ripetuti (rTMS) sullo scalpo e rientra nella routine della pratica elettrofisiologica da più di 20 anni. La TMS è stata sperimentata sia nel trattamento acuto che preventivo dell'emicrania. Un primo studio ha mostrato effetti incoraggianti, soprattutto nella rapidità di azione nei casi di aura [16]. Da un altro importante studio in cui 164 pazienti sono stati trattati in acuto da due spTMS vs sham a distanza di 30 secondi è emersa una efficacia in termini di percentuale libera da cefalea a due ore del 39% vs 22%, anche se la risposta globale è risultata inferiore rispetto al gruppo di controllo [17]. Per quanto riguarda la profilassi, la rTMS non ha dato risultati soddisfacenti e riproducibili [18-20]. Il meccanismo di azione della rTMS, che può indurre inibizione o eccitazione a lungo termine della corteccia stimolata a bassa o alta frequenza, rispettivamente, potrebbe essere considerato con una dinamica non lineare, con possibili future applicazioni nel trattamento delle cefalee croniche.

La tDCS è un'altra tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva, nota da oltre 50 anni, che è in grado di modulare l'eccitabilità corticale attraverso l'applicazione di correnti dirette deboli tali da modificare il potenziale di membrana di riposo. La stimolazione catodica ha un effetto inibitorio, mentre la stimolazione anodica ha un effetto eccitatorio. Varie condizioni caratterizzate da dolore cronico possono essere migliorate dalla tDCS dell'area motoria primaria [21]. L'effetto nella terapia acuta dell'emicrania della tDCS è risultato non specifico in uno studio con 62 pazienti [22]. Allo stesso modo, la tDCS della corteccia occipitale non è risultata superiore rispetto allo sham nella profilassi dell'emicrania senza e con aura [23-24]. Inoltre, due recenti meta-analisi non ne incoraggiano l'uso nella pratica clinica [25-26]. La tDCS resta comunque una promettente metodica per la terapia dell'emicrania, anche in considerazione dei possi-

bili effetti sulla cortical spreading depression e sui network cortico-striatali e talamo-corticali.

Neuro-stimolazione periferica.

Metodi invasivi

La prima applicazione della ONS risale al 1999, per trattare con successo un caso di nevralgia occipitale farmaco-resistente [27]. Il razionale deriva da evidenze nell'animale riguardo la convergenza di afferenze cervicali, somatiche e trigemino-vascolari a livello dei nocicettori di secondo ordine nel complesso trigemino-cervicale [28]. A conferma di ciò, l'iniezione di steroide a livello sub-occipitale è risultata efficace nella profilassi di varie cefalee primarie, in particolare della cefalea a grappolo [29]. Proprio nella cefalea a grappolo sono stati condotti dal 2007 in poi alcuni studi che hanno dimostrato un'efficacia simile a quella riportata per la DBS, anche con follow-up compreso tra 1 e 4 anni [30-32]. Una percentuale compresa tra il 60 e il 70% dei pazienti ha presentato una riduzione di almeno il 50% della frequenza della cefalea. Gli impianti venivano inizialmente posti nel lato più colpito, ma dopo alcuni casi di successiva presentazione contralaterale della cefalea, nella maggior parte dei casi si posizionano bilateralmente. La ONS è stata studiata anche in molti pazienti affetti da emicrania cronica, con risultati molto incoraggianti, sebbene i due principali trial clinici randomizzati, ONSTIM e PRISM, in cui sono stati arruolati rispettivamente 157 e 125 pazienti abbiano dato risultati tra loro contraddittori, verosimilmente per notevoli differenze nella selezione della popolazione [33-34]. In generale, è possibile ipotizzare nell'emicrania cronica un'efficacia dell'ONS lievemente inferiore rispetto a quello nella cefalea a grappolo cronica. Recentemente sono state riportate in letterature le prime osservazioni dell'efficacia della ONS in altre forme di cefalea primaria, in particolare emicrania parossistica, SUNCT, SUNA, cefalea trafittiva primaria [35-38]. Globalmente, la ONS risulta più sicura della DBS, soprattutto per quanto riguarda la gravità degli eventi avversi, sebbene siano riportati con una certa frequenza la migrazione degli elettrodi, l'infezione locale, parestesie e veloce turn over delle batterie.

La SPGS trova il suo razionale sulle note connessioni tra il ganglio sfenopalatino della fossa pterigopalatina e il sistema trigemino-vascolare, il nucleo salivatorio superiore e l'ipotalamo. Nel

corso degli anni varie tecniche lesionali sono state applicate con buoni risultati nella cefalea a grappolo, in particolare l'accolizzazione [39]. I primi studi condotti con la SPGS hanno mostrato buoni risultati sia nella cefalea a grappolo che nell'emicrania cronica [40-41]. In particolare, un recentissimo trial clinico randomizzato multicentrico controllato vs sham ha impiegato una nuova metodica di SPGS, con possibilità di modulazione transcutanea [42]. I risultati dimostrati sono molto incoraggianti, con ottime percentuali di miglioramento (quasi il 70%). Gli eventi avversi osservati non differiscono in gravità e frequenza con quanto riportato per la ONS.

Le prime osservazioni dell'efficacia VS nella cefalea provengono dal trattamento di pazienti affetti da epilessia refrattaria ed emicrania in comorbidità [43]. Successivamente, un'efficacia di almeno il 50% è stata confermata da casi aneddotici di pazienti affetti da emicrania [44], cefalea cronica quotidiana [45], cefalea a grappolo cronica [46] e cefalea di tipo tensivo cronica [47]. Recenti dati sperimentali nel ratto hanno mostrato che l'attività neuronale nel nucleo trigeminale spinale in risposta alla stimolazione elettrica durale è ridotta sotto la continua stimolazione del nervo vago cervicale sinistro [48]. I principali eventi avversi sono moderati ed includono tosse, dispnea, paresi delle corde vocali e raucedine che possono essere decisamente fastidiosi. La VS transcutanea limita questi eventi avversi e supera le problematiche relative all'impianto di elettrodi, quali aderenze al nervo o formazione di tessuto cicatriziale che rende lo stimolatore inutilizzabile. Nell'ultimo anno sono stati approvati in Europa due neuro-stimolatori, con risultati ancora parziali negli studi preliminari [49-50]. Sono stati inoltre riportati dati preliminari sulla sua applicazione nella cefalea a grappolo. La facilità di esecuzione e la buona tollerabilità rendono la VS transcutanea una metodica molto promettente per il trattamento della cefalea.

La SNS si è dimostrata efficace nel trattamento del dolore a carico della prima branca trigeminale da sola [51-52] ed in combinazione con la ONS [53]. I risultati di uno studio controllato randomizzato multicentrico in cui sono stati arruolati 67 pazienti affetti da emicrania episodica ha mostrato effetti molto incoraggianti [54]. In futuro saranno necessari studi con un disegno in doppio cieco che implichi il confronto con stimolazione sham.

Conclusioni e prospettive future

Le tecniche di neuro-stimolazione rappresentano un campo di ricerca clinica che conoscerà uno sviluppo potenzialmente esponenziale nei prossimi anni, grazie al progressivo miglioramento della tecnologia e alla possibilità di ricorrere a metodiche non invasive. Questa ricerca dovrà sicuramente rispondere ad importanti quesiti metodologici ad oggi non totalmente soddisfatti, soprattutto per quanto riguarda il disegno sperimentale. Saranno necessari grandi trial clinici randomizzati in doppio cieco, controllati vs sham, per ridurre il significativo effetto placebo ineludibile con gli studi in aperto. I metodi invasivi potranno così rappresentare una valida opzione terapeutica nelle forme croniche refrattarie alla terapia farmacologica, mentre i metodi non invasivi potrebbero essere proposti nelle forme di più lieve intensità e/o episodiche, sia in merito al rapporto rischio/beneficio che sotto il profilo socio-economico. In questa ottica potranno essere studiate e quindi trattate anche forme episodiche di cefalea, quali la cefalea di tipo tensivo, per le quali al momento l'implicazione di tecniche di neuro-stimolazione non ha trovato spazio in letteratura se non in forma aneddotica. Tecnologie di grande potenzialità hanno bisogno di sperimentazione e verifiche di pari qualità.

Bibliografia

- Jurgens TP, Gaul C, Lindwurm A, et al. Impairment in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2011; 31:671–682.
- Fumal A, Schoenen J. Current migraine management: patient acceptability and future approaches. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2008; 4:1043–57.
- Weiner RL and Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation* 1999; 2:217–221.
- May A, Bahra A, Büchel C, et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998; 352:275–78.
- May A, Ashburner J, Buchel C, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999; 5:836–38.
- Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 2001; 345:1428–29.
- Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 2010; 11:23–31.
- Leone M, Franzini A, Proietti Cecchini A, et al. Success, failure, and putative mechanisms in hypothalamic stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. *Pain* 2013; 154:89–94.
- Leone M, Franzini A, D'Andrea G, et al. Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol* 2005; 57:924–27.
- Lyons MK, Dodick DW, Evidente VG. Responsiveness of short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing to hypothalamic deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2009; 110:279–81.
- Bartsch T, Falk D, Knudsen K, et al. Deep brain stimulation of the posterior hypothalamic area in intractable short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT). *Cephalalgia* 2011; 31:1405–08.
- Walcott BP, Bamber NI, Anderson DE. Successful treatment of chronic paroxysmal hemicrania with posterior hypothalamic stimulation: technical case report. *Neurosurgery* 2009; 65:E997.
- Fontaine D, Lanteri-Minet M, Ouchchane L, et al. Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. *Brain* 2010; 133:1214–23.
- Jurgens TP, Leone M, Proietti-Cecchini A, et al. Hypothalamic deep-brain stimulation modulates thermal sensitivity and pain thresholds in cluster headache. *Pain* 2009; 146:84–90.
- May A, Leone M, Boecker H, et al. Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *J Neurosci* 2006; 26:3589–93.
- Clarke BM, Upton AR, Kamath MV, et al. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain* 2006; 7:341–46.
- Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomized, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9:373–80.
- 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.

19. 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.
20. Teepker M, Hotzel J, Timmesfeld N, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2010; 30:137–44.
21. Antal A, Terney D, Kuhn S, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39:890–903.
22. Odobescu S, Rotaru L, Moldovanu I, et al. Non-pharmacologic acute treatment of chronic migraine patients by transcranial cerebral electrical stimulation vs. placebo. *Cephalalgia* 2011; 31(suppl 1):101.
23. 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; 31:820–28.
24. DaSilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache* 2012; published online April 18. DOI:10.1111/j.1526-4610.2012.02141.x.
25. Luedtke K, Rushton A, Wright C, et al. Transcranial direct current stimulation for the reduction of clinical and experimentally induced pain: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain* 2012; 28:452–461.
26. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, et al. Noninvasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD008208.
27. Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation* 1999; 2:217–22.
28. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain* 2003; 126:1801–13.
29. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2005; 118:92–96.
30. Magis D, Gerardy PY, Remacle JM, et al. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache* 2011; 51:1191–201.
31. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. *Neurology* 2009; 72:341–45.
32. Fontaine D, Christophe Sol J, Raoul S, et al. Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation. *Cephalalgia* 2011; 31:1101–05.
33. Silberstein S, Dodick D, Saper J, et al. The safety and efficacy of occipital nerve stimulation for the management of chronic migraine. *Cephalalgia* 2011; 31(suppl 1):117 (abstr).
34. Lipton R, Goadsby P, Cady R, et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia* 2009; 29(suppl 1):30.
35. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of hemiparesis continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study. *Lancet Neurol* 2008; 7:1001–12.
36. Marin JC, Goadsby P. Response of SUNCT (short-lasting unilateral neuralgiform headaches with conjunctival injection and tearing), SUNA (short-lasting unilateral neuralgiform headaches with autonomic symptoms) and primary stabbing headaches to occipital nerve stimulation (ONS). *Neurology* 2010; 74(suppl 2):P04.006 (abstr).
37. Shanahan P, Watkins L, Matharu M. Treatment of medically intractable short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) and short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with autonomic symptoms (SUNA) with occipital nerve stimulation (ONS) in 6 patients. *Cephalalgia* 2009; 29(suppl 1):150 (abstr).
38. Marin JC, Goadsby P. Response of primary stabbing headache to occipital nerve stimulation (ONS). *Cephalalgia* 2009; 29(suppl 1):110 (abstr).
39. Devoghel JC. Cluster headache and sphenopalatine block. *Acta Anaesthesiol Belg* 1981; 32: 101–07.
40. Ansarinia M, Rezai A, Tepper SJ, et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache* 2010; 50:1164–74.

41. Tepper SJ, Rezai A, Narouze S, et al. Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache* 2009; 49:983–89.
42. Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*. Epub ahead of print 14 February 2013. DOI: 10.1177/0333102412473667.
43. Jenkins B and Tepper SJ. Neurostimulation for primary headache disorders: Part 2, review of central neurostimulators for primary headache, overall therapeutic efficacy, safety, cost, patient selection, and future research in headache neuromodulation. *Headache* 2011; 51:1408–1418.
44. Sadler RM, Purdy RA and Rahey S. Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia* 2002; 22:482–484.
45. Cecchini AP, Mea E, Tullo V, et al. Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: Preliminary data. *Neurol Sci* 2009; 30(Suppl 1):S101–S104.
46. Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 2005; 25:82–86.
47. Kirchner A, Birklein F, Stefan H, et al. Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. *Neurology* 2000; 55:1167–1171.
48. Lyubashina OA, Sokolov AY and Pantelev SS. Vagal afferent modulation of spinal trigeminal neuronal 524 *Cephalalgia* 33(8) responses to dural electrical stimulation in rats. *Neuroscience* 2012; 222:29–37
49. Nesbitt AD, Marin JCA, Tomkins E, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the treatment of cluster headache: A case series. *J Headache Pain* 2013; 1(Suppl 1):P231.
50. Magis D, Gerard P and Schoenen J. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) for headache prophylaxis: Initial experience. *J Headache Pain* 2013; 1(Suppl 1):P198.
51. Nesbitt AD, Marin JCA, Tomkins E, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the treatment of cluster headache: a case series. *The Journal of Headache and Pain* 2013; 1(Suppl 1):P231.
52. Amin S, Buvanendran A, Park KS, et al. Peripheral nerve stimulator for the treatment of supraorbital neuralgia: A retrospective case series. *Cephalalgia* 2008; 28:355–359.
53. Narouze SN and Kapural L. Supraorbital nerve electric stimulation for the treatment of intractable chronic cluster headache: A case report. *Headache* 2007; 47:1100–1102.
54. Reed KL, Black SB, Banta CJ 2nd, et al. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: Initial experience. *Cephalalgia* 2010; 30:260–271.

S.I.S.C. Consiglio Direttivo

PRESIDENTE:

Giorgio Bono

VICE PRESIDENTE:

Paolo Martelletti

PAST PRESIDENT:

Luigi Alberto Pini

SEGRETARIO:

Fabio Antonaci

TESORIERE:

Anna Ambrosini

CONSIGLIERI:

Filippo Brighina

Cinzia Costa

Pierangelo Geppetti

Rosario Iannacchero

Federico Mainardi

Innocenzo Rainero

PRESIDENTI ONORARI:

Marcello Fanciullacci

Mario Giacobazzo

Vincenzo Guidetti

Giuseppe Nappi Lorenzo

Pinessi Emilio Sternieri

Giorgio Zanchin

PROBIVIRI:

Enrico Del Bene

Anna Ferrari

Franco Mongini

Davide Moscato

Rita Lucia Trinchi

REVISORI DEI CONTI:

Michele Lazzari

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

Ufficio di Segreteria S.I.S.C.: sisc@sisc.it
Casella postale 17 succ. 3 06123 Perugia

www.sisc.it

NOTA EDITORIALE

I TRIPTANI: *un'esistenza sempre travagliata*

Carlo Lisotto

Capo Redattore de il Giornale delle Cefalee

Coordinatore della Sezione Triveneta della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee

I triptani hanno rappresentato la più grande rivoluzione nel campo del trattamento dell'emicrania. Farmaci con un meccanismo di azione altamente specifico, che hanno migliorato, anche drammaticamente, la qualità di vita di decine di milioni di pazienti in tutto il mondo. Per la prima volta nella storia della terapia di una delle patologie più disabilitanti di tutta la Medicina, i pazienti hanno potuto essere trattati con farmaci specifici e molto efficaci. La disabilità provocata dall'emicrania è stata riconosciuta solo da relativamente poco tempo per merito di una campagna di sensibilizzazione estesa a livello internazionale, da parte di Società Scientifiche e Associazioni di Studio specifiche, al punto che nell'ultimo Bollettino redatto dall'OMS l'emicrania è stata collocata al settimo posto tra tutte le patologie che provocano disabilità. Fin dal lancio del primo triptano, il sumatriptan, oltre 20 anni fa (nel 1992), è insorta quasi immediatamente una certa diffidenza se non una ostilità verso questa nuova classe di farmaci rivoluzionari, da parte soprattutto di medici non specificamente cefalalgologi, di farmacisti, di altri operatori sanitari e perfino dei pazienti, "allarmati" dal profilo di tollerabilità riportato in scheda tecnica. Le cause di tale scarsa propensione ai triptani sembrano ascrivibili soprattutto alla relativamente frequente comparsa di sintomi toracici associati all'impiego di tali farmaci, alla loro lieve azione di vasocostrizione e forse anche al costo, certamente superiore a quello dei comuni FANS. L'impiego dei triptani in Italia è sempre stato fin dall'inizio e lo è tuttora tra i più bassi a livello internazionale, per un ingiustificato generalizzato timore di possibili eventi avversi, oltre che per una sottova-lutazione della reale prevalenza dell'emicrania, del suo corretto inquadramento diagnostico, nonché della disabilità provocata da tale cefalea. Le schede tecniche di tutti i 7 triptani disponibili a livello internazionale riportano in

modo totalmente sovrapponibile le controindicazioni di tali farmaci, pressoché esclusivamente di tipo vascolare: cardio-vascolare (anamnesi di infarto miocardico o angina pectoris), cerebrovascolare (anamnesi di ictus o di TIA), ipertensione arteriosa non controllata farmacologicamente, vasculopatia periferica (1-4). Ben presto è stato dimostrato da numerosi studi che i sintomi toracici non sono imputabili ad una ischemia coronarica, impiegando varie indagini strumentali, dai semplici ECG e Holter-ECG, fino alla coronarografia e alla scintigrafia miocardica (5-8). In particolare, gli studi angiografici e quelli PET non hanno evidenziato alcun effetto vasocostrittore coronarico di rilievo, essendo i triptani piuttosto selettivi per il distretto cranio-vascolare. L'effetto di vasocostrizione sulle coronarie appare minimo, non significativamente superiore a quello indotto dal placebo, in pazienti con stenosi anche $\geq 50\%$. La quantità di recettori coronarici 5-HT_{1B} è particolarmente bassa, apparendo molto più significativa la presenza di recettori 5-HT_{2A}, su cui i triptani non esercitano alcuna azione. Nei numerosissimi studi clinici randomizzati e controllati volti a valutare l'efficacia clinica dei triptani, gli eventi cardio-vascolari sono risultati molto rari e del tutto sporadici. Diversi Autori, per spiegare tale pur ridottissima incidenza di complicanze vascolari hanno anche enfatizzato come l'emicrania di per sé, specie la forma con aura, comporti un maggiore, anche se minimo, aumento del rischio di eventi vascolari (9-13). È stato evidenziato come l'emicrania rappresenti un fattore di rischio vascolare, non solo per ischemia cerebrale ma anche coronarica (7), probabilmente in virtù dei suoi stessi meccanismi fisiopatologici, ma anche in rapporto all'aumentato riscontro degli altri classici fattori di rischio vascolare (stato emocoagulativo, assetto lipidico etc), come emerso da uno studio di popolazione condotto su quasi 6000

pazienti (12). Uno studio che ha interessato oltre 140.000 pazienti ha denotato un lieve aumento del rischio vascolare negli emicranici trattati con triptani, ma anche in quelli non trattati. La differenza tra i pazienti trattati con triptani e i controlli non emicranici non era statisticamente significativa. Gli Autori di tale studio hanno pertanto concluso che la terapia con triptani non risulta associata ad un più elevato rischio di eventi cerebro-cardio-vascolari (7). Tale sicurezza di impiego è stata dimostrata anche in soggetti che assumevano triptani in modo eccessivo, secondo i criteri IHS (9). La buona tollerabilità dei triptani risulta ben documentata e pertanto appare del tutto ingiustificato non prescrivere tali farmaci a pazienti senza fattori di rischio cardiovascolare (10). È stato comunque notato come i pazienti con dimostrati fattori di rischio vascolare siano stati sottoposti a terapia con triptani meno frequentemente rispetto agli emicranici privi di tali fattori, seguendo rigorosamente le raccomandazioni e contro-indicazioni riportate nelle schede tecniche di tali farmaci (7). Anche recentemente, in altri studi, è stato confermato come i triptani venissero prescritti in minor misura in pazienti con manifesti fattori di rischio. I numerosi pazienti, tuttavia, anche se con fattori di rischio presenti, che traevano beneficio solamente dall'uso di triptani e che soffrivano di una grave disabilità provocata dall'emicrania, pur allertati sul rapporto rischio/beneficio che li rendeva soggetti ad un minimamente più elevato rischio di eventi vascolari di natura ischemica, hanno preferito proseguire il loro trattamento, per non peggiorare la loro già precaria qualità di vita. In tali soggetti non è stato rilevato un aumento di eventi avversi maggiori (13). Inoltre, l'impiego di triptani in una popolazione esclusa già "a priori" (per il rischio intrinseco di eventi vascolari) come quella dei soggetti di età >65 anni, non ha provocato alcun evento cerebro-cardio-vascolare in soggetti privi di fattori di rischio (14, 15). Il primo studio sulla tollerabilità e sulla sicurezza cardio-vascolare di un triptano è stato pubblicato nel 2000. L'unico triptano che all'epoca poteva contare su un adeguato periodo di *follow-up* era il sumatriptan (5). Nei numerosi studi clinici randomizzati e controllati, non era emersa alcuna differenza statisticamente significativa relativa ad eventi indesiderati vascolari maggiori tra sumatriptan e placebo. Negli studi di *Post-marketing surveillance* sono stati valutati più di

9.000.000 di pazienti, che hanno trattato più di 236.000.000 di attacchi emicranici. Gli eventi ischemici clinicamente rilevanti descritti, nella grande maggioranza a livello coronarico, sono risultati molto rari e sporadici. Nonostante ciò, sono comunque stati segnalati 451 eventi avversi cardiaci seri. Gli Autori a tale riguardo hanno obiettato che: 1) la grande maggioranza dei pazienti che avevano riportato gli eventi indesiderati presentavano fattori di rischio vascolare e 2) gli studi di *Post-marketing* sono gravati da numerose limitazioni. Innanzi tutto, le segnalazioni sono spesso lacunose, non riportando talora la tempistica di assunzione del farmaco e dell'insorgenza dell'evento avverso (a sua volta spesso non ben specificato). Inoltre manca un gruppo di controllo e non sono fornite informazioni esaustive circa l'evoluzione dell'evento avverso nel tempo. Sulla base di tali dati, l'FDA non ha preso alcun provvedimento e non sono state modificate le avvertenze sull'uso del sumatriptan già presenti in scheda tecnica. Nel 2004, dopo il lancio degli altri 6 triptani, cosiddetti di seconda generazione, un gruppo di esperti americani, *The Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel*, ha espresso una chiara opinione, prendendo una precisa posizione, sulla sicurezza cardiovascolare di tali farmaci (16). Il gruppo comprendeva neurologi, medici di Medicina Generale, cardiologi, farmacologi, ginecologi ed epidemiologi. I sintomi toracici vengono riportati in una percentuale variabile dall'1% al 7% da coloro che assumono triptani. È stato rilevato come nei trials clinici randomizzati e controllati siano descritti rarissimi eventi vascolari avversi, in numero statisticamente non superiore al placebo. Non è stata segnalata alcuna differenza tra i 7 diversi triptani per quanto concerne l'incidenza di eventi vascolari indesiderati. Sono stati valutati anche i dati provenienti dagli studi di *Post-marketing surveillance*. Tale fonte di informazione è sicuramente utile per descrivere rari effetti indesiderati, non emersi e probabilmente non evidenziabili (per la minore casistica) nei trials clinici e per valutare più dettagliatamente l'insorgenza di effetti collaterali nella pratica clinica. I dati *Post-marketing*, comunque, devono essere interpretati nell'ambito delle loro stesse limitazioni. Spesso le informazioni sono incomplete, potendo mancare gli elementi clinici cruciali per stabilire se l'evento avverso possa derivare con certezza dall'assunzione di quel deter-

minato farmaco. Inoltre non è disponibile in tali studi un gruppo di controllo. I dati di queste osservazioni non possono essere utilizzati per stabilire la reale incidenza degli eventi avversi per la mancanza di informazioni accurate e del numero esatto di pazienti che hanno assunto il farmaco in questione. I dati forniti dall'FDA sono stati definiti dai membri del *Safety Expert Panel* piuttosto carenti e lacunosi, di livello IV (il più basso) di evidenza. Le conclusioni dello studio sono state perentorie: 1) nei pazienti senza evidenti o sospetti fattori di rischio vascolari, la sicurezza dei triptani è ben documentata e definita e il rischio di eventi avversi vascolari avversi appare talmente basso, da risultare trascurabile; 2) il rapporto rischio cardio-vascolare/beneficio è decisamente favorevole ai triptani in assenza di controindicazioni; 3) nei pazienti a basso rischio vascolare i triptani possono essere prescritti con sicurezza, senza un preliminare studio della funzionalità cardiaca (eco-cardiogramma, eventuale test da sforzo). Nel 2010, in un contesto simile, l'*American Headache Society* (AHS) ha duramente contestato l'allarme lanciato dall'FDA sulla possibile insorgenza di sindrome serotoninergica in pazienti in trattamento contemporaneo con triptani e SSRI o SNRI (17). I casi segnalati dall'FDA sono stati ritenuti privi di sufficiente evidenza, al punto che l'AHS ha concluso che a tutt'oggi non vi sono prove attendibili che possano limitare l'uso dei triptani in pazienti trattati con SSRI o SNRI. Il timore che si sviluppi una sindrome serotoninergica è infondato, in quanto finora manca una dimostrazione supportata da probanti dati clinici. Nel frattempo, tuttavia, numerosi pazienti e medici di Medicina Generale avevano sospeso uno dei due trattamenti (i triptani o gli antidepressivi) a causa di tale allarme lanciato negli USA, indi rivelatosi ingiustificato. L'AHS ha pertanto stabilito di non prendere alcun provvedimento, spiegando ai pazienti che il rischio di sviluppare tale sindrome non è provato. È stato infine inviato un documento all'FDA, esortando l'Ente a ricostituire un gruppo imparziale di esperti per rivalutare i dati *Post-marketing* e di revisionare o addirittura eliminare l'allarme che era stato inserito *de facto* sulle schede tecniche di triptani e di SSRI/SNRI. Date tutte queste premesse, sorprende pertanto la Nota Informativa Importante dell'AIFA pubblicata in aprile 2013, circa le "controindicazioni" nella somministrazione di eletriptan ed inviata a cefalal-

gologi, neurologi, specialisti del dolore e medici di Medicina Generale. In tale Nota vengono segnalati in studi *Post-marketing*, con tutte le limitazioni intrinseche a tali studi e già discusse, 14 casi di eventi cerebrovascolari gravi e 55 casi di eventi cardiovascolari gravi, anche in soggetti senza chiari fattori di rischio cardio-vascolare. Tali eventi si riferiscono ad oltre 163.000.000 di compresse assunte, tra le quali anche quelle da 80 mg, non commercializzate in Italia. Nella Nota sono riportate, quasi fossero una novità, le controindicazioni all'uso di triptani, ben risapute in realtà da oltre 20 anni. Più oltre viene specificato come le controindicazioni per l'eletriptan siano assolutamente le stesse già esistenti per gli altri triptani in commercio. Viene spontaneo pertanto chiedersi le motivazioni di tale Nota, che in realtà non segnala nulla di nuovo circa l'associazione tra triptani ed eventi vascolari. I dati relativi all'eletriptan sono stati diffusi in tutti i paesi europei, ma tra tutte le Autorità Regolatorie, solo l'AIFA ha stabilito di inviare tale Nota. Negli altri paesi europei, evidentemente, tali dati sono stati ritenuti già noti e ben documentati, non tali da comportare l'invio di una Nota Informativa Importante. Tra gli studi volti a valutare la sicurezza dei triptani, peraltro, l'eletriptan è stato l'unico farmaco testato per via endovenosa. In soggetti non coronaropatici è stata somministrata una dose endovenosa del farmaco tale da raggiungere un picco plasmatico 3 volte superiore a quello ottenuto con una compressa da 80 mg e la vasocostrizione osservata non è risultata significativamente superiore a quella ottenuta con l'iniezione di placebo (6). Anche se la Nota AIFA non riporta in effetti alcun dato nuovo, in realtà, come avvenuto per l'allarme FDA sulla sindrome serotoninergica, parecchi pazienti sono stati allertati su presunti rischi e diversi operatori sanitari hanno stabilito di fatto di interrompere il trattamento con eletriptan, sulla scorta di tale *warning*. I Centri Cefalee sono stati "assaliti" da telefonate e e-mail di pazienti disorientati, che si chiedevano come procedere con la loro terapia sintomatica ed eventualmente con quale altro farmaco sostituire il triptano. Per noi specialisti, impegnati da anni a trattare i pazienti emicranici e a cercare di ridurre la loro grave disabilità, la scoperta e l'introduzione nel mercato dei triptani ha costituito una pietra miliare, un avanzamento davvero memorabile nella gestione e nella stessa migliore comprensione e consapevolezza di

tale grave patologia. Stiamo impiegando tali farmaci davvero rivoluzionari da oltre 20 anni. Sappiamo inoltre, dagli studi di ricerca attualmente in corso, che non avremo a disposizione nuovi trattamenti sintomatici efficaci almeno per i prossimi 5 anni, dopo il ritiro per accertata epatotossicità, prima ancora del lancio, dell'antagonista CGRP telcagepant (18). Per noi specialisti risulta poco incoraggiante constatare come dopo 20 anni di grandi successi, di cui hanno beneficiato decine di milioni di pazienti in tutto il mondo, ancora nell'anno 2013 permangano perplessità e diffidenza verso i triptani. Tale atteggiamento risulta incomprensibile, in considerazione della quantità davvero enorme, senza precedenti, di dati clinici di efficacia e di sicurezza ottenuti da studi rigorosamente condotti secondo le norme della *Good Clinical Practice*. L'uso appropriato dei triptani, conoscendo le loro controindicazioni e i possibili rischi in alcuni pazienti, dovrebbe essere ormai consolidato da numerosi anni a tutti i livelli, dalla Medicina Generale ai Centri di terzo livello. Il corretto impiego di tali farmaci, gli unici realmente efficaci per i pazienti che soffrono della maggiore disabilità, si è dimostrato ampiamente sicuro nella pratica clinica, come incontro-vertibilmente evidenziato dai numerosi studi e affermato perentoriamente da tutte le Società Scientifiche Internazionali dedicate allo studio delle cefalee. Limitare l'uso dei triptani significherebbe una nuova grave sconfitta per i pazienti, che per numerosi anni sono stati sottovalutati e sono stati trattati in modo inadeguato, sarebbe un *regressus ad tenebras*.

Bibliografia

1. Lionetto L et al. Sumatriptan succinate: pharmacokinetics of different formulations in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:2369-2380.
2. Lionetto L et al. Pharmacokinetic evaluation of zolmitriptan for the treatment of migraine. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol* 2012;8:1043-1050.
3. Negro A et al. Pharmacokinetic evaluation of almotriptan for the treatment of migraines. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol* 2013;9:637-644.
4. Negro A et al. Pharmacokinetic evaluation of frovatriptan. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol* 2011;7:1449-1458.
5. Welch KMA et al. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia* 2000;20:687-695.
6. Muir DF et al. Hemodynamic and coronary effects of intravenous eletriptan, a 5-HT_{1B/1D} receptor agonist. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:85-90.
7. Hall GC et al. Triptans and migraine. The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004;62:563-568.
8. Dodick DW et al. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache* 2004;44[Suppl 1]:S20-S30.
9. Wammes-van der Heijden EA et al. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006;67:1128-1134.
10. Wammes-van der Heijden EA et al. Treatment choices and patterns in migraine patients with and without a cardiovascular risk profile. *Cephalalgia* 2009;29:322-330.
11. Gudmundsson LS et al. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ* 2010;341:c3966.
12. Scher AI et al. cardiovascular risk factors and migraine. The GEM population-based study. *Neurology* 2005;64:614-620.
13. Bigal ME et al. Triptan use as a function of cardiovascular risk. A population-based study. *Headache* 2010;50:256-263.
14. Lisotto C et al. Headache in the elderly: a clinical study. *J Headache Pain* 2004;5:36-41.
15. Haan J et al. Migraine in the elderly: a review. *Cephalalgia* 2007;27:97-106.
16. The Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT_{1B/1D} Agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004;44:414-425.
17. Evans RW et al. The FDA alert on serotonin syndrome with use of triptans combined with selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: American Headache Society position paper. *Headache* 2010;50:1089-1099.
18. Lisotto C et al. Optimizing triptan therapy in clinical practice. *Clin Pract* 2012;9:329-344.

EVENTI DELLE SEZIONI REGIONALI

IX Convegno della Sezione Triveneta della SISC

“Le cefalee: percorsi diagnostico-terapeutici dalla Medicina e Pediatria Generale ai Centri Specialistici”

Luca Valentinis

UOC di Neurologia, Ospedale di Portogruaro (VE)

In data 18 maggio 2013, nella suggestiva cornice di Villa Manin a Passariano, a pochi chilometri da Udine, si è svolto il IX Congresso della Sezione Triveneta della SISC. Nonostante la splendida giornata di sole, una delle poche di un maggio quanto mai piovoso, la partecipazione di medici di Medicina Generale e di specialisti vari (in particolare neurologi e pediatri) è stata tale da superare non solo il numero previsto di accreditamenti ECM (preventivato per 100 Medici), ma finanche quello dei posti a sedere (120).

Tale notevole, quasi inaspettata partecipazione può essere attribuita all'interesse per i temi discussi, ma anche alla presenza al Convegno di due illustri ospiti stranieri: Allan Purdy, di Halifax in Canada

e Alan Rapoport, di Los Angeles, President-Elect dell'International Headache Society. Anche il coinvolgimento di diverse figure professionali operanti in campi diversi e l'attualità degli argomenti trattati hanno contribuito al successo del Convegno, i cui lavori sono stati aperti da G. Zanchin (Padova), da E. Eleopra (Udine) e da C. Lisotto (Pordenone).

I lavori scientifici si sono articolati in quattro sessioni, la prima delle quali è stata moderata da G. Zanchin e da G. Relja (Trieste). Il primo relatore, L. Valentinis (Portogruaro), ha fornito ai partecipanti alcune indicazioni per inquadrare il paziente che per la prima volta si presenta in ambulatorio lamentando cefalea. Il tema dell'approccio al paziente cefalalgico e della sua gestione clinica è stato poi analizzato nei suoi vari percorsi diagnostico-terapeutici.

Il percorso è iniziato dalla Medicina Generale, con l'intervento di G. Cancian, il quale ha presentato la sua esperienza di medico di famiglia ed ha evidenziato le criticità che i colleghi della Medicina Generale si trovano ad affrontare nell'ambito delle cefalee. Successivamente M. Mucchiut (Udine), ha esposto un'aggiornatissima *overview* sulle cefalee secondarie sottese da patologie gravi o potenzialmente pericolose. Indi A. Granato (Trieste) ha fornito le indicazioni riguardanti l'approccio diagnosti-



co e terapeutico per i pazienti che si presentano in Pronto Soccorso per cefalee di prima insorgenza o di intensità severa o refrattarie agli analgesici impiegati. La sessione è stata conclusa da F. Mainardi (Venezia), che ha indicato le modalità gestionali di un paziente che afferrisce a un Centro Cefalee.

Dopo il *coffee-break*, svoltosi nell'incantevole giardino della Villa (che ospitò Napoleone in occasione della firma del famoso/famigerato Trattato di Campoformido, con il quale nel 1797 venne segnata la fine della Repubblica di Venezia, ceduta all'Arciducato d'Austria), sono state tenute le Letture Magistrali degli ospiti stranieri. A. Rapoport ha fornito una panoramica sulle novità nel campo delle terapie anti-emicraniche, sia sintomatiche che preventive, alcune delle quali potrebbero rendersi disponibili anche nel nostro paese in un futuro non troppo lontano. A. Purdy, con il brio e l'ironia che contraddistinguono le sue relazioni, ha fornito alcune anticipazioni riguardanti la terza edizione dell'International Classification of Headache Disorders (ICHD-3 beta), presentata ufficialmente in occasione del 16° Congresso dell'International Headache Society, che si è tenuto a Boston, dal 27 al 30 giugno 2013. È stato dato risalto a una nuova entità nosografica, la "airplane headache", per la cui descrizione e stesura dei criteri diagnostici hanno fornito un contributo decisivo alcuni esponenti della SISC Triveneta (F. Mainardi, C. Lisotto, F. Maggioni e G. Zanchin).

In tarda mattinata ha avuto luogo la seconda sessione, moderata da F. Maggioni (Padova) e da F. Devetag (Feltre), dedicata a quegli scenari clinici che vedono il cefalalgologo confrontarsi con altri specialisti, per una gestione integrata e multidisciplinare dei pazienti. F. Maggioni (Padova) ha affrontato il tema delle cefalee legate a problematiche di pertinenza oculistica od otopatrica, dimostrando in tal modo come il *background* di uno specialista delle cefalee debba essere allargato ad altri campi specialistici e non possa essere limitato al solo ambito neurologico. E. Mampreso (Pieve di Sacco) ha invece relazionato sul rapporto tra cefalee ed endocrinologia in ambito ginecologico, discutendo il sempre controverso ruolo dei trattamenti ormonali e contraccettivi nelle donne emicraniche.

Durante la terza sessione (nel primo pomeriggio) sono stati riproposti in modo parallelo gli argo-

menti già affrontati nella prima parte della mattinata, tuttavia nel contesto delle età pediatrica e adolescenziale. Il percorso diagnostico-terapeutico è iniziato dalla Pediatria Generale (P. Pecile), per coinvolgere successivamente la gestione delle cefalee giovanili in Pronto Soccorso; tale argomento è stato illustrato da I. Toldo (Padova). Infine P.A. Battistella ha focalizzato e delineato l'approccio clinico e terapeutico ai pazienti cefalalgici in un Centro per l'età evolutiva.

Prima della quarta e ultima sessione dedicata ai casi clinici interattivi, C. Lisotto ha illustrato i risultati di uno studio multicentrico condotto in 9 Centri SISC del Triveneto, inerente le cefalee croniche. Lo studio si è articolato in 2 fasi, una retrospettiva (riguardante i 12 mesi precedenti l'inizio dello studio) ed una prospettica, condotta per 2 mesi. I pazienti con cefalea cronica sono risultati numerosi (15,5% dell'intera popolazione valutata), con chiara prevalenza nel sesso femminile (80% dei casi). In questi soggetti un uso eccessivo di farmaci è stato notato nel 65% dei casi. Molti dei pazienti (41%) si sono rivolti in Pronto Soccorso almeno una volta nel corso dell'ultimo anno e per diversi soggetti sono stati effettuati accertamenti neuroradiologici (42% dei casi), con conseguenti elevati costi diretti.

Nonostante l'ultima sessione (dedicata alla discussione di casi clinici) sia iniziata dopo le 17, ora prevista per il termine dei lavori, erano ancora presenti in aula quasi 100 congressisti, interessati a partecipare in modo interattivo alla valutazione dei possibili errori diagnostici a cui può andare lo specialista nella pratica clinica. A. Palmieri (Portogruaro) ha descritto un caso in età adulta, mentre P.A. Battistella ha presentato 2 casi in età adolescenziale. Nonostante l'ora tarda, non sono mancate domande e la discussione è stata vivace, confermando il notevole interesse da parte dell'auditorio per le tematiche trattate durante il Convegno. La giornata si è conclusa più che positivamente, con il chiaro e franco apprezzamento dei partecipanti. Con tali ottime premesse, è stato stabilito di tenere il X Convegno della Sezione Triveneta della SISC a Pieve di Sacco in maggio 2014.

CASO CLINICO

Emispasmo della lingua scatenato da nevralgia del trigemino

Franco Granella

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Parma

Quando AT, donna, 39 anni, si rivolge alla mia attenzione, ha alle spalle una storia lunga ben 10 anni di violenti dolori all'emivolto destro. Ha infatti iniziato a soffrire nella primavera del 2003 (all'età di 29 anni) di accessi di dolore nevralgico in regione mandibolare destra, dolore così insopportabile da indurla a ricorrere, senza peraltro conseguirne alcun sollievo, all'avulsione di diversi denti. Si tratta di un dolore a tipo di scossa elettrica, di intensità 10/10, che inizia anteriormente all'articolazione temporo-mandibolare destra e si propaga velocemente verso il mento, percorrendo tutta la regione mandibolare, interessando talvolta anche l'emilingua. Ogni singolo accesso doloroso, di durata variabile da 2 secondi a 2 minuti, è seguito da un periodo refrattario. Gli attacchi si presentano anche più di un centinaio di volte nell'arco delle 24 ore, inclusa la notte (possono risvegliare la paziente), e, sebbene talora compaiono anche spontaneamente, sono perlopiù provocati dallo sfioramento del labbro inferiore o della regione geniena destra, oppure dal lavarsi il volto, spazzolarsi i denti, parlare, masticare, deglutire. Talora si associano modeste lacrimazione e iniezione congiuntivale dell'occhio destro. Il fenomeno associato più eclatante, tuttavia, che ho avuto occasione di osservare personalmente durante la visita della paziente, è un emispasmo dolorosissimo della lingua che, nella sua metà destra, si contrae, si solleva e giunge perfino a tagliuzzarsi e a sanguinare. Lo spasmo inizia subito dopo l'esordio del dolore e si conclude con esso, durando in genere qualche decina di secondi. In seguito la lingua riprende immediatamente la sua conformazione usuale.

Dopo l'iniziale visita odontoiatrica, la paziente si è rivolta a uno specialista neurologo, che ha diagnosticato una nevralgia della terza branca del trigemino di destra ed ha iniziato un trattamento a base di carbamazepina, con discreti risultati.

In seguito alla riesacerbazione della nevralgia la paziente ha in seguito consultato vari altri neurologi e terapisti del dolore, essendo trattata, con poco successo, con carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentin, pregabalin e clonazepam. Nel 2006 il dolore è improvvisamente cessato all'inizio di una gravidanza e la remissione si è prolungata, oltre che per tutta la gestazione, dopo il parto per tutto il periodo dell'allattamento (che è durato ben quattro anni). La nevralgia è ripresa nel 2011, proseguendo fino ad ora.

L'esame obiettivo neurologico si è sempre mantenuto negativo, in particolare non sono mai state notate aree di ipoestesia. Dopo due RM dell'encefalo refertate come negative (nel 2003 e 2011 rispettivamente), un recente esame eseguito presso una struttura specializzata ha mostrato la presenza di un duplice conflitto neurovascolare interessante la radice trigeminale di destra subito prima del suo ingresso nel ganglio di Gasser da un lato e due arterie (l'arteria cerebellare superiore e un'altra arteria mal identificabile) dall'altro.

Attualmente la paziente è in attesa di effettuare un intervento di decompressione neurovascolare microchirurgica secondo Jannetta; nel frattempo la sintomatologia è discretamente controllata da oxcarbazepina 1500 mg/die, anche se permangono alcune decine di attacchi al giorno, seppure attenuati.

La contrazione dolorosa dell'emilingua destra è identificabile come uno spasmo emilinguale, un raro disturbo neurologico, descritto per la prima volta in due casi da Lees et al. (1) nel 1986, con il termine di *twisting* (torsione) parossistica dell'emilingua. Dopo i primi casi, definiti idiopatici, sono stati riportati pochissimi altri pazienti, in cui lo spasmo dell'emilingua è stato ritenuto secondario a una cisti aracnoidea (2), a tortuosità della carotide interna (3) o a un conflitto neurovascolare (4).

L'associazione con una nevralgia del trigemino classica non è finora mai stata riportata. Resta da definire in che modo la nevralgia trigeminale possa scatenare un disturbo verosimilmente causato da iperattività dell'ipoglosso. Si sa che, nei soggetti normali, la stimolazione elettrica di fibre afferenti mucosali che decorrono nel nervo linguale è in grado di elicitare una risposta riflessa di tipo R1 nel muscolo genioglosso ipsilaterale (5). Le fibre del nervo linguale responsabili di tale riflesso trigemino-ipoglosso proiettano alla parte dorsale del nucleo sensitivo principale del trigemino, dove fanno relè con interneuroni diretti ai motoneuroni dell'ipoglosso. E' quindi ipotizzabile che, in rari casi, la scarica neuronale efaptica responsabile del dolore trigeminale attivi questo circuito, provocando la contrazione dell'emilingua omolaterale.

Bibliografia

1. Lees AJ, Blau JN, Schon F. Paroxysmal hemiglossal twisting. *Lancet* 1986; 2:812-3.
2. De Ridder D, Alessi G, Lemmerling M, et al. Hemilingual spasm: a new neurosurgical entity? *J Neurosurg* 2002; 97:205-7.
3. Heckmann JG, Marthol H, Bickel A, et al. Hemilingual spasm associated with tortuosity of the extracranial internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20:208-10.
4. Osburn LL, Møller AR, Bhatt JR, Cohen-Gadol AA. Hemilingual spasm: defining a new entity, its electrophysiological correlates and surgical treatment through microvascular decompression. *Neurosurgery* 2010; 67:192-6.
5. Maisonobe Th, Tankéré F, Lamas G, et al. Reflexes elicited from cutaneous and mucosal trigeminal afferents in normal human subjects. *Brain Res* 1998; 810:220-8.

NOVITA' DALLA LETTERATURA

Ricerca Bibliografica Gennaio-Giugno 2013

TERAPIA

Di Clemente L, Puledda F, Biasiotta A, Viganò A, Vincenzini E, Truini A, Cruccu G, Di Piero V. Topiramate modulates habituation in migraine: evidences from nociceptive responses elicited by laser evoked potentials. *J Headache Pain* 2013; 14: 25

L'articolo esamina gli effetti del trattamento con topiramato sull'abituazione alla stimolazione nocicettiva, investigata mediante potenziali evocati laser (LEPs) in 13 pazienti (4 M - 9F) affetti da emicrania senz'aura (MO) e 15 volontari sani (5 M - 10 F). L'esame è stato ripetuto in fase intercritica negli emicranici prima e dopo almeno 2 mesi di trattamento (dosaggio medio 75 mg, range 50-100 mg), con controllo dell'efficacia clinica mediante diario delle crisi.

La perdita dell'abituazione alla stimolazione ripetitiva è un'importante anomalia dell'integrazione corticale di vari processi sensitivi presente in soggetti emicranici. Tale disturbo, relativamente alle stimolazioni nocicettive, è stato dimostrato mediante LEPs da precedenti studi. La metodica utilizzata era lo stimolo laser del dorso della mano e della re-

gione sovraorbitaria, attivante selettivamente le fibre A δ e C deputate alla trasmissione dolorosa, con registrazione a livello temporale controlaterale allo stimolo (N1, componenti precoci, generate nella corteccia somatosensoriale secondaria) e al vertice (N2/P2, componenti tardive, generate nella corteccia insulare e cingolata anteriore).

La registrazione dei LEPs nei pazienti emicranici prima del trattamento conferma una marcata perdita dell'abituazione in confronto ai volontari sani soprattutto per le componenti precoci, più legate agli aspetti discriminativi del dolore (mentre le componenti tardive sarebbero più influenzate dagli aspetti emozionali della sensazione dolorosa). Il trattamento con topiramato ristabilisce la normalità di entrambe le risposte, proporzionalmente all'efficacia clinica, agendo in modo statisticamente significativo sulle componenti precoci. Tale azione conferma l'efficacia del farmaco come stabilizzatore dell'eccitabilità corticale e come modulatore della processazione del dolore a tale livello, soprattutto della componente sensoriale-discriminativa dello stesso, attraverso la sua azione GABA-ergica e anti-glutammatergica. La sua efficacia non sembra pertanto legata unicamente a una semplice azione

sull'ipereccitabilità corticale, ma a una più complessa attività sui processi integrativi corticali della sensazione dolorosa.

Bakhshayesh B, Saadat SMS, Rezania K, Hatamian H, Hossieninezhad M. A randomized open-label study of sodium valproate vs sumatriptan and metoclopramide for prolonged migraine headache. *Am J Emerg Medicine* 2013; 31: 540-544

Gli Autori hanno condotto uno studio prospettico, randomizzato, controllato, in aperto, allo scopo di confrontare l'efficacia e la tollerabilità del Sodio Valproato (VPA) 400 mg i. v. vs. sumatriptan 6 mg s. c. + metoclopramide (MCP) 10 mg i. m. nel trattamento in acuto di crisi emicraniche prolungate, nell'ambito di un Pronto Soccorso. L'originalità del lavoro consiste nell'aver per la prima volta effettuato uno studio di confronto del VPA i. v. con un triptano per questa indicazione. L'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza del VPA (a vari dosaggi) per questa indicazione erano già state indagate in numerosi studi, sia utilizzando solo tale farmaco, sia a confronto con diidroergotamina + MCP i. m. o acetilsalicilato di lisina i. v. o proclorperazina.

Sono stati selezionati 132 soggetti affetti da emicrania senz'aura di intensità moderata-severa, presentatisi al Pronto Soccorso per una crisi datante 4 - 72 ore, con esclusione di donne in gravidanza, soggetti che avevano precedentemente fatto uso dei farmaci in studio o allergici agli stessi. Ammessi allo studio 60 soggetti equamente distribuiti fra i due trattamenti.

La severità della cefalea e i sintomi associati sono stati valutati 1, 2, 4 e 24 ore dopo il trattamento (l'ultima rilevazione mediante intervista telefonica, comprendente anche l'eventuale presenza di effetti collaterali e l'uso di rescue medication).

I risultati hanno mostrato una più rapida efficacia e analoga tollerabilità e sicurezza per i pazienti trattati con VPA, mentre i risultati tendono a sovrapporsi dopo la seconda ora dall'inizio del trattamento.

Nonostante alcuni bias segnalati dagli Autori (non inclusione di soggetti affetti da crisi datante da meno di 4 ore; disegno in aperto dello studio; limitato numero di soggetti inclusi nell'osservazione, peraltro superiore a quello di altri studi), questo lavoro conferma l'efficacia e la tollerabilità di un farmaco scarsamente impiegato con questa indicazione nei nostri Pronto Soccorso.

Misra UK, Kalita J, Tripathi GM, Bhoi SK. Is β endorphin related to migraine headache and its relief? *Cephalalgia* 2013; 33(5): 316-322

Gli Autori hanno esaminato la concentrazione plasmatica di β -endorfina in 25 emicranici (6 M - 19 F; età media 35 aa.), dei quali 17 affetti da emicrania cronica (>15 attacchi/mese) a confronto con 20 controlli sani di pari età, prima e dopo una settimana di trattamento a giorni alterni con Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS), 600 impulsi a 10 Hz sulla regione frontale sinistra, monitorando le caratteristiche cliniche della cefalea (durata, frequenza, intensità/disabilità, triggers, presenza di allodinia e uso di analgesici) a mezzo di diario delle crisi. I livelli di β -endorfina erano significativamente più bassi negli emicranici (in particolare con emicrania cronica, ma non con emicrania episodica) in rapporto ai controlli (4.35 ± 2.29 vs. 6.68 ± 2.93 ng/ml, $p=0.005$), e si normalizzavano (6.58 ± 3.33 ng/ml; $p=0.007$) proporzionalmente al miglioramento clinico dopo rTMS, che persisteva per almeno quattro settimane dopo il trattamento.

Lo studio conferma alcune osservazioni effettuate in passato sui bassi livelli plasmatici di β -endorfina negli emicranici, inversamente correlati alla frequenza delle crisi. Gli Autori ipotizzano una responsabilità dell'ipoendorfinemia nella cronicizzazione dell'emicrania, e interpretano il favorevole effetto della rTMS come dovuto all'incremento dei livelli della β -endorfina, analogamente a quanto osservato in seguito ad agopuntura, stimolazione del n. vago e stimolazione elettrica intracranica.

Hewitt DJ, Pearlman E, Hämäläinen M et al. Long-Term Open-Label Safety study of Rizatriptan acute treatment in pediatric migraineurs. *Headache* 2013; 53: 104-117

DIAGNOSTICA

Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Modulation of central sensitisation by detoxification in MOH: results of a 12-month detoxification study. *Cephalalgia* 2013; 33(7): 444-453

Lo studio esamina la percezione del dolore in pazienti con cefalea da *overuse* di farmaci (MOH) misurando le soglie al dolore da pressione prima e dopo disassuefazione domiciliare dai farmaci utilizzati (di qualunque tipo, eccetto farmaci con indicazione a una sospensione intraospedaliera),

allo scopo di indagare il ruolo giocato dalla sensibilizzazione centrale in questa particolare forma di cefalea, e le sue eventuali modificazioni in seguito a disassuefazione. È noto che nelle forme di cefalea cronica di tipo tensivo le soglie del dolore sono ridotte nelle regioni sia cefaliche che extra-cefaliche, e meccanismi di sensibilizzazione centrale sono stati invocati sia nell'emicrania cronica che nella MOH.

Il lavoro è stato condotto su 35 pazienti (dei quali solo 21 hanno completato l'osservazione), con misurazione delle soglie in esame prima e dopo 2, 6 e 12 mesi dalla disassuefazione, e 40 controlli sani. Sono state utilizzate anche scale di qualità di vita e di ansia-depressione (risultate significativamente alterate nei pazienti con MOH). Tutti gli *scores* esaminati (soglia cefalica al dolore da pressione; soglia extra-cefalica al dolore da pressione; punteggi cefalici misurati con Visual Analogue Scale (VAS) per il dolore da pressione sopra-soglia; punteggi extra-cefalici analogamente misurati per il dolore da stimolazione elettrica sopra-soglia) sono risultati significativamente alterati nei pazienti prima della disassuefazione, in rapporto ai controlli. I punteggi cefalici per il dolore da stimolo sopra-soglia si sono significativamente ridotti a 12 mesi di follow-up in confronto ai punteggi *baseline*.

Le conclusioni dello studio indicano che la sensibilizzazione centrale, dimostrata dal reperto di ridotte soglie al dolore e incremento della risposta dolorosa agli stimoli sopra-soglia, presente sia in aree cefaliche che extracefaliche, gioca un importante ruolo in pazienti con MOH. La stessa risulta ridotta fino a normalizzarsi dopo la disassuefazione dai farmaci da *overuse*, proseguendo nel tempo parallelamente alla riduzione dell'assunzione di farmaci. Questo parametro non era stato indagato in precedenti studi e si correla alla plasticità di vie nervose centrali deputate alla modulazione della sensazione dolorosa, che richiede tempo per la restitutio ad integrum. Uno dei fattori dell'originalità del lavoro è appunto il prolungato periodo di osservazione. Tali risultati ribadiscono l'importanza della disassuefazione e del follow-up in pazienti con MOH.

Baldacci F, Vedovello M, Ulivi M et al. Triggers in allodynic and non-allodynic migraineurs. A clinic setting study. *Headache* 2013; 53: 152-160

COMORBIDITA'

Rist PM, Kurth T. Migraine and cognitive decline: a topical review. *Headache* 2013; 53: 589-598

Questa review prende in considerazione l'attuale evidenza sull'associazione tra emicrania e declino della funzione cognitiva. L'estesa osservazione della frequente presenza di lesioni clinicamente silenti della sostanza bianca ed un precedente piccolo studio mostrante lievi alterazioni delle funzioni esecutive, in soggetti emicranici, possono suggerire che almeno in alcuni pazienti l'emicrania provochi lesioni strutturali encefaliche, con conseguente compromissione delle funzioni cognitive. Data la notevole prevalenza della patologia e l'incremento dell'aspettativa di vita, l'osservazione potrebbe avere importanti conseguenze sulla salute pubblica, particolarmente nel sesso femminile.

Dopo alcune considerazioni di ordine metodologico (scelta del campione: pazienti afferenti a un Centro o popolazione generale; problemi relativi alla diagnosi sulla base di questionari auto-compilati; criteri di valutazione del declino cognitivo; disegno dello studio: cross-sezionale o longitudinale), gli Autori passano ad esaminare 11 studi cross-sezionali, che non evidenzerebbero significativi deficit cognitivi nell'emicrania, ma che risultano gravati da consistenti bias metodologici. Il lavoro quindi si focalizza in modo più approfondito su 4 studi longitudinali, basati su campioni di popolazione generale, dei quali tre forniscono un'approfondita diagnosi di emicrania con o senz'aura mentre uno si basa su una diagnosi emessa in passato. Tutti utilizzano una batteria di tests neuropsicologici incluso il MMSE per la valutazione del declino cognitivo e comprendono controlli di follow-up dai 3 ai 12 anni.

Tutti questi studi confermano che l'emicrania (con e senz'aura) non è associata con declino cognitivo, e tale osservazione persiste nel corso del tempo. Due studi prendono in considerazione eventuali differenze di genere su emicrania e deficit cognitivo, che non vengono riscontrate, e tre studi l'effetto dell'età sugli stessi parametri, anche qui senza significative evidenze (nonostante alcune differenze metodologiche). Anche la scolarità, il livello cognitivo di base, fattori genetici (apolipoproteina E e MTHFR), uso di farmaci e carico di lesioni cerebrali indagate alla RM non correlano con la presenza di declino cognitivo. Solo alcune forme emicraniche particolari

(Emicrania Emiplegica Familiare), o malattie comprendenti sintomi di tipo emicranico (CADASIL, MELAS) risultano significativamente associate a deficit cognitivi o insorgenza precoce di demenza. La conclusione è rassicurante, per quanto gli Autori auspichino futuri studi che analizzino l'eventuale associazione tra le caratteristiche delle crisi (es. frequenza) e l'insorgenza del declino cognitivo.

Davis D, Gregson J, Willeit P, Stephan B, Salman RA, Brayne C. Patent Foramen Ovale, Ischemic Stroke and Migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology* 2013; 40: 56-67

ALTRE CEFALIE

Cuadrado ML, Ordás CM, Sánchez-Lizcano M, Casas-LimóJ, Matías-Guiu JA, García-García ME, Fernández-Matarrubia M, Barahona-Hernando R, Porta-Etessam J. Epicrania Fugax: 19 cases of an emerging headache. *Headache* 2013;53:764-774

L'Epicrania Fugax è una cefalea primaria di recente unica, strettamente unilaterale, a crisi della durata di 1-10 secondi. La traiettoria del dolore in genere muove anteriormente, più raramente in direzione posteriore. Possono associarsi segni autonomici omolaterali simil-cluster. Prevalenza femminile (1.9:1), età d'esordio adulta o anziana (23-84 anni). La frequenza degli attacchi è estremamente variabile, da un attacco all'anno a vari attacchi al giorno. In circa un quarto dei pazienti gli attacchi

possono essere scatenati dal tocco locale, movimenti del collo o degli occhi, attività fisica, Valsalva, stress emotivo. Spesso una sensazione dolorosa o disestesica persiste nell'area di partenza del dolore.

La qualità del dolore e la presenza di una circoscritta area superficiale d'origine dello stesso sono a favore di una patogenesi periferica. L'irradiazione dello stesso potrebbe essere dovuta a una trasmissione efastica aberrante o transdiploica. Nei pazienti con sintomi autonomici locali è necessario ipotizzare un circuito centrale attivante un riflesso trigemino-facciale.

Le terapie finora riconosciute efficaci si avvalgono principalmente di antiepilettici, in base alla loro efficacia sul dolore neuropatico (gabapentin, lamotrigina, pregabalin, levetiracetam e carbamazepina). In altri casi sono stati utilizzati amitriptilina, indometacina e blocchi anestetici con efficacia di breve o lungo termine.

Queiroz LP. Unusual headache syndromes. *Headache* 2013; 53: 12-22

Yancy H, Lee-Iannotti JK, Schwedt TJ, Doldick DW. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. *Headache Currents* 2013; 53: 570-576

Marco Trucco

*Centro Cefalee, UOC di Neurologia,
Azienda Ospedaliera Santa Corona,
Pietra Ligure (SV)*

IV Meeting Scuola Superiore Interdisciplinare delle Cefalee

Medicina personalizzata nelle cefalee: approcci innovativi nella terapia farmacologica e nella neuro stimolazione

Roma, 7 dicembre 2013

Aula C - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea

Il programma è consultabile sul sito www.sisc.it.

Segreteria Organizzativa



Via Jacopo Melani 19/23 - 59016 Poggio a Caiano (PO)
tel. 055 8797796 - Fax 055 8797843
e-mail info@nicocongressi.it

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



XXVII CONGRESSO NAZIONALE
Società Italiana per lo Studio delle Cefalee

Perugia
26 - 28 settembre 2013

26 settembre 2013
Sala dei Notari - Palazzo dei Priori

27 e 28 settembre 2013
Aula Magna - Scuola di Medicina
Polo Universitario Ospedaliero



**XXVII CONGRESSO NAZIONALE
DELLA SOCIETA' ITALIANA
PER LO STUDIO DELLE CEFALIEE**
Perugia, 26-28 settembre 2013
Per informazioni: www.sisc.it

**XXI WORLD CONGRESS
OF NEUROLOGY and 17TH CONGRESS
OF THE EUROPEAN FEDERATION
OF NEUROLOGICAL SOCIETIES**
Vienna (Austria), 21-26 settembre 2013
Per informazioni: www.wcn-neurology.com

**8th CONGRESS OF THE EUROPEAN
FEDERATION OF IASP CHAPTERS -
"PAIN IN EUROPE"**
Firenze, 9-12 ottobre 2013
Per informazioni: www1.kenes.com/efic/

**XLIV CONGRESSO NAZIONALE
DELLA SOCIETA' ITALIANA
DI NEUROLOGIA**

Milano, 2-5 novembre 2013
Per informazioni: www.neuro.it

**AHS SCOTTSDALE HEADACHE
SYMPOSIUM**

Scottsdale (USA), 21-23 novembre 2013
Per informazioni:

www.americanheadachesociety.org/2013_scottsdale_headache_symposium

**TH NETWORKING WORLD
ANESTHESIA CONVENTION**

Vienna, 30 aprile-3 maggio 2014
Per informazioni: www.nwac.org

**7th WORLD CONGRESS OF THE
WORLD INSTITUTE OF PAIN**

Maastricht (Olanda), 7-10 maggio 2014
Per informazioni:

www2.kenes.com/wip2014

**56TH AHS ANNUAL SCIENTIFIC
MEETING**

Los Angeles (USA), 26-29 giugno 2014
Per informazioni:

www.americanheadachesociety.org

**4th EUROPEAN HEADACHE AND
MIGRAINE TRUST INTERNATIONAL
CONGRESS**

Copenhagen (Danimarca),
18-21 settembre 2014

Per informazioni: www.ehmtic2014.com

**17TH INTERNATIONAL HEADACHE
CONGRESS**

Valencia (Spagna), 14-17 giugno 2015

Per informazioni: www.ihs-headache.org/

Siti Internet dedicati a cefalee e dolore

www.sisc.it Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC)

www.cefaleecampania.it Sezione Campania della SISC

www.cefaleepugliabasilicata.it/default.asp Sezione Puglia-Basilicata della SISC

www.neuro.it Società Italiana di Neurologia (SIN)

www.snoitalia.it Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologici Ospedalieri (SNO)

www.sinc-italia.it Società Italiana di Neurofisiologia Clinica (SINC)

www.ainat.it Associazione Italiana Neurologi Ambulatoriali e Territoriali (AINAT)

www.sirn.net Società Italiana di Riabilitazione Neurologica (SIRN)

www.sinpia.eu Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA)

www.aisd.it Associazione Italiana per lo Studio del Dolore (AISD)

www.sifweb.org Società Italiana di Farmacologia

www.sinpf.it Società Italiana di NeuroPsicoFarmacologia (SINPF)

www.simi.it Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)

www.sicd.it Società Italiana dei Clinici del Dolore (SICD)

www.siaarti.it Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI)

www.ihs-headache.org International Headache Society (IHS)

www.ehf-org.org European Headache Federation (EHF)

www.ensinfo.org European Neurological Society (ENS)

www.efns.org European Federation of Neurological Societies (EFNS)

www.americanheadachesociety.org American Headache Society (AHS)

www.headaches.org National Headache Foundation

www.aan.com American Academy of Neurology (AAN)

www.iasp-pain.org International Association for the Study of Pain (IASP)

www.worldinstituteofpain.org World Institute of Pain (WIP)

www.cefalea.it Alleanza Cefalalgici (Al.Ce.)

www.legaitalianacefalalgici.it Lega Italiana Cefalalgici (LIC)

www.grappolaiuto.it Organization for Understanding Cluster Headches (OUCH)

www.w-h-a.org World Headache Alliance (WHA)

www.l-t-b.org Lifting the burden – The Global Campaign against Headache

www.eurolight-online.eu Eurolight – A European project to highlight the impact of headache



CHE HANNO PER INTERESSE CEFALEE E DOLORE