SISC

Giornale delle Cefalee

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

Anno XXII • N. 2 • Novembre 2026

SOMMARIO

1 OLTRE LA DISECCITABILITÀ CORTICALE
Marcello Silvestro e Antonio Russo

2 UN NUOVO *TELOS* PER LA PREVENZIONE DELL'EMICRANIA
Luigi Francesco Iannone

3 LA NEUROMODULAZIONE NELLE CEFALEE PEDIATRICHE: II PARTE
Giorgia Di Benedetto, Edvige Correnti, Filippo Brighina e Vincenzo Raieli

5 EDITORIALE
OLIVER SACKS E L'EMICRANIA: L'UNIVERSO NEL MAL DI TESTA
Domenico Cassano

6 IL LIBRO DI MARINA de TOMMASO: UNA VITA COL MAL DI TESTA
Cherubino De Lorenzo

6 GESTIONE SESSO-SPECIFICA DELL'EMICRANIA
Simone Braca, Francesco Casillo, Gianluca Coppola

8 WEATHER-SENSITIVE MIGRAINE PHENOTYPE
Antonello D'Attoma

9 IL CONGRESSO REGIONALE DELLA SISC TOSCANA

10 IL 40° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SISC

OLTRE LA DISECCITABILITÀ CORTICALE: IL RUOLO DELL'ACCOPPIAMENTO NEUROVASCOLARE NELLA FISIOPATOGENESI DELL'EMICRANIA CON AURA

Marcello Silvestro[1] e Antonio Russo[1]

[1] Programma Interdipartimentale di Medicina delle Cefalee e delle Sindromi Dolorose Primarie. Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

DALL'IPERECCITABILITÀ CORTICALE ALLA VULNERABILITÀ METABOLICA

Circa un terzo dei pazienti emicranici sperimenta sintomi neurologici focali, prevalentemente visivi, ma talvolta anche sensitivi, motori o disfasici, che si sviluppano gradualmente per poi risolversi spontaneamente, generalmente prima dell'insorgenza della fase dolorosa dell'attacco, configurando il fenomeno dell'aura emicranica. È ormai ampiamente condiviso come alla base dell'aura vi sia un fenomeno elettrofisiologico noto come *cortical spreading depolarization* (CSD), descritto per la prima volta da Leão nel 1944, attraverso studi sperimentali preclinici condotti sul cervello di coniglio, e solo molti anni dopo documentato nell'uomo, inizialmente attraverso studi di neuroimaging condotti durante l'aura, tra cui quello seminale di Hadjikhani, e, più recentemente, mediante registrazioni elettrofisiologiche (Fig. 1).

La CSD è caratterizzata da un'onda di depolarizzazione neuronale e gliale che, nell'emicrania con aura visiva, si ritiene origini prevalentemente dalla corteccia occipitale, per poi propagarsi lentamente attraverso il tessuto corticale. Il progressivo coinvolgimento di regioni funzionalmente differenti offre una spiegazione convincente dell'evoluzione spazio-temporale dei sintomi neurologici che caratterizzano il fenomeno auratico. Tuttavia, comprendere dove la CSD origini e come si propaghi non equivale necessariamente a comprendere perché essa abbia origine. Tradizionalmente, la ricerca si è concentrata sulla diseccitabilità della corteccia visiva, un'ipotesi sostenuta da numerose evidenze neurofisiologiche e di neuroimaging. Gli studi di risonanza magnetica funzionale hanno infatti documentato, nei pazienti con emicrania con aura, un'aumentata responsività della corteccia visiva agli stimoli luminosi intensi e dolorosi e alterazioni della connettività funzionale del network visivo, rilevabili anche durante il periodo intercritico. L'ipereccitabilità neuronale potrebbe, tuttavia, rappresentare soltanto una componente di una vulnerabilità fisiopatologica più complessa, nella quale assumono particolare rilevanza le interazioni tra attività neuronale, richiesta energetica e disponibilità di risorse metaboliche. È proprio a partire da questa considerazione che recenti indagini di neuroimaging avanzato hanno esplorato il possibile contributo dell'accoppiamento neurovascolare (*neurovascular coupling*, NVC) nella fisiopatogenesi dell'emicrania con aura.

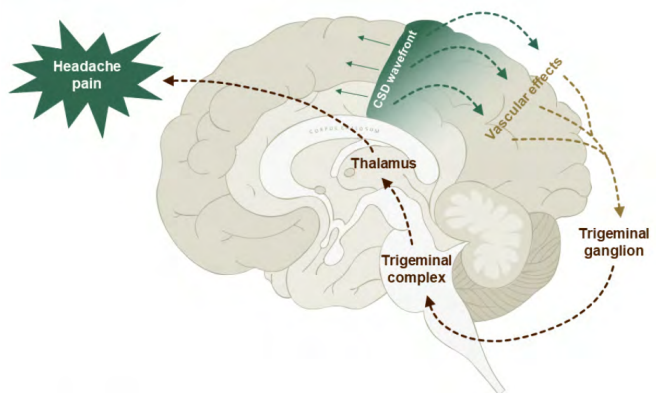


Fig. 1 – La cortical spreading depression

IL NEUROVASCULAR COUPLING: QUANDO ATTIVITÀ NEURONALE E PERFUSIONE DEVONO DIALOGARE

Il *neurovascular coupling* rappresenta uno dei principali meccanismi fisiologici attraverso i quali l'attività neuronale viene coordinata con il flusso ematico cerebrale. In condizioni fisiologiche, questo sistema consente di modulare l'apporto ematico in funzione delle esigenze metaboliche del tessuto nervoso. Tale meccanismo assume particolare rilevanza nell'emicrania con aura. Una corteccia caratterizzata da un'elevata responsività neuronale potrebbe infatti presentare richieste energetiche maggiori o soggette a variazioni più rapide. In presenza di un accoppiamento neurovascolare non ottimale, l'incremento della richiesta metabolica potrebbe non essere accompagnato da una risposta perfusiva adeguatamente proporzionata, favorendo condizioni di instabilità dell'omeostasi ionica. Una delle metodiche utilizzate per studiare l'accoppiamento neurovascolare consiste nel correlare le mappe di perfusione cerebrale, ottenute mediante *arterial spin labeling* (ASL), con le mappe di attività funzionale locale derivate dalla risonanza magnetica funzionale, allo scopo di stimare la corrispondenza spaziale tra attività neuronale e perfusione all'interno di specifiche regioni corticali. Recenti studi, condotti mediante questo approccio multimodale, hanno mostrato che i pazienti con emicrania con aura presentano una riduzione dell'indice di accoppiamento neurovascolare a livello delle regioni corticali visive, rilevabile anche durante il periodo intercritico. Da questa osservazione è scaturita un'ipotesi fisiopatologica secondo cui tale alterazione potrebbe rappresentare l'anello mancante tra l'esposizione a fattori scatenanti, potenzialmente in grado di incrementare il fabbisogno energetico cerebrale, globalmente o selettivamente a livello della corteccia visiva, e l'innesco della CSD. Tra questi stimoli visivi intensi, alterazioni del ritmo sonno-veglia o attività fisica potrebbero, infatti, contribuire, in individui predisposti, a perturbare un equilibrio già vulnerabile tra richiesta energetica e apporto ematico. In questo contesto, una ridotta capacità di compensare le variazioni del

fabbisogno energetico potrebbe favorire l'accumulo extracellulare di potassio e glutammato, compromettere i meccanismi astrocitari di regolazione dell'omeostasi ionica e avvicinare il tessuto corticale alla soglia necessaria per l'innesco della depolarizzazione propagata. Questa interpretazione rimane, naturalmente, un'ipotesi meccanicistica e non costituisce una dimostrazione diretta di insufficienza energetica. Introduce, tuttavia, un elemento concettuale di particolare interesse: la predisposizione alla CSD potrebbe dipendere non soltanto dal grado di eccitabilità neuronale, ma anche dalla capacità del sistema neurovascolare di sostenere adeguatamente le richieste metaboliche della corteccia cerebrale. Questo modello interpretativo potrebbe inoltre contribuire a spiegare anche la comparsa di manifestazioni auratiche in alcune patologie geneticamente determinate, caratterizzate da alterazioni primarie della funzione vascolare o del metabolismo energetico cerebrale. È il caso, ad esempio, della CADASIL, nella quale la disfunzione dei piccoli vasi cerebrali può compromettere la regolazione della perfusione e la capacità di adeguare l›apporto ematico alle esigenze metaboliche del tessuto nervoso, creando condizioni potenzialmente favorevoli all'insorgenza della CSD, anche in assenza di un'alterazione primaria dell'eccitabilità neuronale. Un ragionamento analogo, sebbene riferito a un meccanismo fisiopatologico differente, può essere applicato alle patologie mitocondriali, come la MELAS. In questo caso, il difetto primario della fosforilazione ossidativa compromette la capacità delle cellule di produrre energia in maniera efficiente, determinando una possibile discrepanza tra fabbisogno energetico e disponibilità effettiva di ATP, anche in presenza di un apporto ematico apparentemente adeguato. Si configurano, pertanto, condizioni differenti che potrebbero convergere verso un comune risultato fisiopatologico: un'alterazione dell'equilibrio tra attività neuronale e disponibilità energetica, in grado di favorire l'instabilità dell'omeostasi corticale e abbassare la soglia di suscettibilità alla CSD.

DALLE EVIDENZE DI NEUROIMAGING ALLE PROSPETTIVE FUTURE

Alla luce di queste osservazioni, una prospettiva di particolare interesse riguarda la possibilità di considerare l'alterazione dell'accoppiamento neurovascolare non soltanto come un elemento coinvolto nella fisiopatogenesi dell'aura, ma anche come un potenziale bersaglio di trattamenti preventivi in grado di agire sulla diseccitabilità corticale, basti pensare ai farmaci antiepilettici. In questa direzione, futuri studi dovranno chiarire se le terapie preventive efficaci nell'emicrania con aura siano in grado di modificare, e possibilmente normalizzare, l'accoppiamento neurovascolare e se tali modificazioni si associno a una riduzione della frequenza degli episodi di aura.

Referenze

1. Silvestro M, Tessitore A, Di Nardo F, et al. Functional connectivity changes in complex migraine aura: beyond the visual network. *Eur J Neurol.* 2022;29:295–304. doi:10.1111/ene.15061.
2. Silvestro M, Esposito F, De Rosa AP, et al. Reduced neurovascular coupling of the visual network in migraine patients with aura as revealed with arterial spin labeling MRI: is there a demand-supply mismatch behind the scenes? *J Headache Pain.* 2024;25:180. doi:10.1186/s10194-024-01885-1.
3. Silvestro M, Esposito F, Ornello R, et al. Abnormal neurovascular coupling in the precuneus–posterior cingulate cortex may bridge simple and complex aura phenomena in the migraine brain. *J Headache Pain.* 2026. doi:10.1186/s10194-026-02512-x.
4. Vitale M, Tottene A, Zarin Zadeh M, Brennan KC, Pietrobon D. Mechanisms of initiation of cortical spreading depression. *J Headache Pain.* 2023;24:105.
5. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev.* 2021;101:1487–1559.

UN NUOVO *TELOS* PER LA PREVENZIONE DELL'EMICRANIA: DALLA POTENZA ALL'ATTO ATTRAVERSO I NUOVI STANDARD DELL'INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY

Luigi Francesco Iannone, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena

Nella metafisica aristotelica, la distinzione tra potenza e atto rappresenta uno dei principi fondamentali attraverso cui comprendere il cambiamento[1]. La potenza non è una possibilità vaga o passiva, ma una capacità reale, orientata verso una determinata realizzazione; l'atto costituisce il compimento di tale possibilità. Il cambiamento, pertanto, non consiste nella comparsa di qualcosa dal nulla, ma nel passaggio dalla potenza all'atto, un processo che richiede condizioni, strumenti e azioni capaci di renderlo possibile.

Questa distinzione filosofica offre una chiave interpretativa per comprendere il recente documento di posizione dell'*International Headache Society* (IHS), dedicato alla definizione di standard più elevati nella prevenzione dell'emicrania[2]. L'aspirazione a ottenere risultati che vadano oltre una semplice riduzione relativa della frequenza degli attacchi era già presente nella comunità scientifica, sostenuta dall'elevato impatto dell'emicrania, dai limiti dei trattamenti preventivi tradizionali e dalla crescente disponibilità di terapie specifiche. Il documento IHS ha conferito a questa aspirazione una struttura definita, traducendola in obiettivi clinici misurabili. In termini aristotelici, ha delineato una dynamis, una potenzialità condivisa e strutturata, capace di orientare la prevenzione dell'emicrania oltre il miglioramento percentuale, verso il controllo della malattia.



Fig. 1 – Ritratto di Aristotele (part. da La Scuola di Atene, affresco di Raffaello Sanzio)

Il cambiamento proposto dall'IHS è apparentemente semplice, ma sostanziale e pragmatico: l'efficacia della prevenzione non dovrebbe essere valutata esclusivamente in funzione di quanto una persona migliora rispetto alla condizione iniziale, ma anche considerando quanto carico di malattia residua durante il trattamento[2]. Una riduzione di almeno il 50% dei giorni mensili di emicrania (monthly migraine days, MMD) rimane un indicatore importante e riproducibile, soprattutto negli studi clinici, ma non descrive necessariamente il livello di controllo raggiunto. Una riduzione da 8 a 4 MMD e una riduzione da 30 a 15 MMD sono matematicamente equivalenti, ma rappresentano condizioni cliniche profondamente differenti. Il nuovo approccio IHS risponde a questa limitazione proponendo categorie basate sulla frequenza residua dei giorni di emicrania o di cefalea di intensità moderata-grave: libertà dall'emicrania (migraine freedom), controllo ottimale (≤4 MMD), controllo modesto (5-6 MMD) e controllo insufficiente (>6 MMD)[2].

La rapida risposta della comunità scientifica suggerisce che il documento IHS abbia intercettato un'esigenza clinica ampiamente condivisa. Diversi studi di pratica clinica reale hanno già applicato questo nuovo sistema di valutazione, prevalentemente nell'ambito delle terapie dirette contro il pathway del calcitonin gene-related peptide (CGRP)[3-7].

Nella coorte EUREkA, tutti i 4.963 pazienti valutabili a sei mesi presentavano un controllo insufficiente dell'emicrania al basale. Dopo il trattamento con anticorpi monoclonali anti-CGRP o anti-recettore del CGRP, il 6,9% aveva raggiunto la libertà dall'emicrania, il 22,9% un controllo ottimale e il 24,6% un controllo modesto. Tuttavia, il 45,6% continuava a presentare un controllo insufficiente. È particolarmente significativo che il 27,1% dei pazienti con controllo insufficiente avesse comunque ottenuto una riduzione di almeno il 50% dei MMD[5]. Questo risultato dimostra chiaramente la necessità di distinguere la risposta al trattamento dal controllo effettivo della malattia.

Risultati analoghi emergono da studi condotti con differenti trattamenti diretti contro il pathway del CGRP. Nello studio TACHIS, il trattamento con eptinezumab ha determinato una riduzione dei MMD, con una risposta ≥50% nel 48,2% dei pazienti alla settimana 24. Tuttavia, soltanto l'1,9% aveva raggiunto la libertà dall'emicrania, il 14,8% un controllo ottimale e il 25,9% un controllo modesto[6]. Nello studio STAR, atogepant 60 mg ha mostrato un'efficacia sostenuta durante 24 settimane di osservazione, con il 61,7% dei pazienti che ha ottenuto una risposta ≥50% e il 39,1% che ha raggiunto almeno un controllo ottimale, con risultati migliori nell'emicrania episodica rispetto a quella cronica[3].

Anche le osservazioni longitudinali confermano l'importanza di valutare il controllo residuo. Suzuki e collaboratori hanno riportato che, durante 24 mesi di trattamento con anticorpi monoclonali diretti contro il pathway del CGRP, la percentuale di pazienti con risposta ≥50% aumentava dal 36,2% al 71,0%, mentre quella dei pazienti con controllo ottimale passava dal 15,0% al 38,8%. La libertà dall'emicrania rimaneva invece relativamente poco frequente, raggiungendo il 10,1%[7]. Analogamente, in un'analisi del gruppo GRASP condotta su pazienti

con emicrania episodica ad alta frequenza trattati con fremanezumab, il 78,1% aveva ottenuto una riduzione ≥50% dei MMD a 12 mesi, ma soltanto il 19,3% aveva raggiunto un controllo ottimale. A 24 mesi, la percentuale di pazienti con controllo ottimale aumentava al 29,8%, mentre la libertà dall'emicrania rimaneva un risultato poco frequente[4].

Questi studi rappresentano i primi passi concreti del passaggio dalla potenza all'atto. Il documento IHS ha definito la possibilità concettuale, la *dynamis,* mentre i ricercatori hanno iniziato a tradurla in realtà applicando il nuovo modello a popolazioni di pazienti trattati nella pratica clinica. Tuttavia, la produzione di evidenze scientifiche, pur essendo indispensabile, non è sufficiente. Il passaggio successivo consiste nell'integrare sistematicamente questi principi nella pratica clinica quotidiana, modificando il modo in cui medici, persone con emicrania e sistemi sanitari concepiscono e perseguono gli obiettivi della prevenzione.

La prevenzione dell'emicrania dovrebbe essere interpretata come la ricerca del minor carico residuo di malattia ragionevolmente raggiungibile per ciascuna persona, attraverso una valutazione individualizzata della gravità clinica, della complessità della malattia, della fattibilità dei trattamenti, della tollerabilità e delle preferenze personali. Ciò richiede il superamento di una visione nella quale il raggiungimento di una determinata soglia percentuale di risposta rappresenta automaticamente il punto conclusivo del percorso terapeutico. Una risposta clinicamente significativa può infatti coesistere con una disabilità residua importante, che merita di essere riconosciuta e, quando possibile, ulteriormente ridotta.

È quindi fondamentale definire obiettivi pragmatici e progressivi. Per alcune persone, soprattutto in presenza di emicrania episodica o di un carico iniziale relativamente contenuto, il controllo ottimale o la libertà dall›emicrania possono rappresentare traguardi realistici. Per altre, in particolare in presenza di emicrania cronica, uso eccessivo di farmaci per il trattamento acuto, precedenti fallimenti preventivi multipli o comorbidità rilevanti, gli obiettivi immediati possono essere più graduali: passare da un controllo insufficiente a uno modesto, ridurre il ricorso ai farmaci sintomatici, recuperare la funzionalità quotidiana e consolidare il miglioramento prima di considerare ulteriori strategie di ottimizzazione. In questa prospettiva, le categorie IHS non dovrebbero essere considerate etichette rigide, ma tappe clinicamente utili di un percorso terapeutico dinamico.

L'educazione assume un ruolo centrale nella realizzazione di questo cambiamento. In primo luogo, è necessaria una formazione specifica dei professionisti sanitari, affinché la valutazione della risposta preventiva non si esaurisca nel calcolo della riduzione percentuale dei MMD. Il percorso clinico dovrebbe comprendere una misurazione sistematica del carico residuo di malattia, l'identificazione del livello di controllo raggiunto, la valutazione dei fattori modificabili che ostacolano un ulteriore miglioramento e una decisione motivata sull'opportunità di mantenere, modificare, associare o intensificare il trattamento. La formazione dovrebbe inoltre promuovere un utilizzo appropriato dei nuovi standard, evitando di interpretarli come soglie automatiche per il cambiamento terapeutico, indipendentemente dalle caratteristiche individuali.

Parallelamente, l'educazione delle persone con emicrania è essenziale per trasformare gli obiettivi di prevenzione in un percorso condiviso e consapevole. Il paziente dovrebbe comprendere che il successo terapeutico non coincide necessariamente con il raggiungimento di un'unica soglia di risposta e che un miglioramento iniziale, pur importante, può rappresentare una fase intermedia verso un controllo più soddisfacente. Informare sul significato della frequenza residua, sull'importanza del monitoraggio mediante diario delle cefalee, sulla corretta assunzione dei trattamenti, sull'uso appropriato dei farmaci per gli attacchi e sui tempi necessari per valutare l'efficacia preventiva può favorire una partecipazione più attiva alle decisioni cliniche. Altrettanto importante è incoraggiare una comunicazione esplicita delle aspettative, delle difficoltà terapeutiche e delle priorità individuali, affinché gli obiettivi siano definiti attraverso un processo di decisione condivisa.

L'educazione deve tuttavia evitare di trasformare standard più ambiziosi in aspettative irrealistiche. Il concetto di miglior controllo raggiungibile deve essere comunicato tenendo conto della variabilità della malattia, delle possibilità terapeutiche, dei rischi, delle preferenze individuali e della qualità di vita. In questo senso, educazione terapeutica, continuità assistenziale e rivalutazione periodica costituiscono strumenti complementari per tradurre gli standard proposti dall'IHS in decisioni concretamente applicabili.

Questo approccio è ambizioso, ma realistico. Le evidenze attuali non indicano che la libertà dall'emicrania sia un risultato frequente, ma dimostrano che un controllo ottimale può essere raggiunto in una proporzione significativa di pazienti. Allo stesso tempo, suggeriscono che la disabilità residua potenzialmente modificabile non debba essere accettata passivamente. L'obiettivo non è riclassificare come fallimenti terapeutici le persone che ottengono una risposta parziale, ma rendere il carico residuo visibile, misurabile e, quando possibile, modificabile.

Rimane inoltre importante distinguere il valore descrittivo delle categorie IHS dalla loro applicazione come strumenti decisionali. Le nuove soglie consentono di rappresentare con maggiore precisione gli esiti dei trattamenti, ma non stabiliscono, da sole, quando sia necessario intensificare la terapia. La valutazione del controllo deve essere integrata con disabilità, impatto sulla qualità di vita, uso di farmaci acuti, sicurezza, tollerabilità e preferenze individuali. La ricerca futura dovrà chiarire in quale misura un approccio terapeutico esplicitamente orientato ai livelli di controllo residuo possa migliorare gli esiti clinici rispetto alle strategie tradizionalmente basate sulle sole soglie di risposta.

In definitiva, il *telos* aristotelico della prevenzione dell'emicrania non coincide con l'ideale astratto della completa libertà dalla malattia per tutti, ma con la ricerca sistematica del miglior controllo concretamente raggiungibile per ciascuna persona. Il documento IHS ha già assolto una prima funzione fondamentale: dare forma a un'aspirazione clinica condivisa, rendendola misurabile. La comunità scientifica ha risposto rapidamente, producendo le prime evidenze applicative. La sfida attuale consiste nel completare il passaggio dalla potenza all'atto attraverso formazione, educazione, consapevolezza, misurazione sistematica degli esiti e ottimizzazione individualizzata dei trattamenti.

Bibliografia

1. Barnes J. Metaphysics in the complete works of Aristotle. The Revised Oxford Translation. Princeton University Press, 1984. doi:10.2307/j.ctt5vjv4w.
2. Sacco S, Ashina M, Diener HC, et al. Setting higher standards for migraine prevention: a position statement of the International Headache Society. Cephalalgia. 2025;45:3331024251320608.
3. Altamura C, Iannone LF, Castro FL, et al. Safety and effectiveness of Atogepant accoRding to the IHS outcome categories: a multicentric, prospective observational study in real life (the 24-week STAR study). Cephalalgia. 2026;46:3331024261435922.
4. Argyriou AA, Dermitzakis EV, Rikos D, et al. Achieving International Headache Society-aspired optimal migraine control in fremanezumab-treated patients: a post-hoc analysis of a real-world, prospective study from the GRASP study group. Cephalalgia. 2026;46:3331024261456247.
5. Caronna E, Mas-de-Les-Valls R, Egeo G, et al. Is achieving higher standards in real-world migraine care feasible with anti-CGRP monoclonal antibodies preventive therapies?: insights from the EUREkA cohort. Cephalalgia. 2026;46:3331024261440370.
6. Iannone LF, Piella EM, Montisano DA, et al. Levels of migraine controls following International Headache Society (IHS) recommendations with eptinezumab: effectiveness and tolerability in a 24-week, prospective multicenter study (the TACHIS study). Cephalalgia. 2026;46:3331024251414659.
7. Suzuki K, Suzuki S, Kobayashi S, et al. Real-world achievement of higher standards for migraine prevention with CGRP monoclonal antibodies. Cephalalgia. 2026;46:3331024261453284.

Nota: Il presente contributo costituisce una versione italiana, adattata e ampliata, dell'editoriale originale: Iannone LF. A new telos for migraine prevention: From potentiality to actuality through the IHS higher standards. Cephalalgia. 2026;46(9). doi:10.1177/03331024261489742.

UTILIZZO DEI TRATTAMENTI MININVASIVI NELLE CEFALEE PEDIATRICHE
LA NEUROMODULAZIONE (PARTE II)

Giorgia Di Benedetto[1], Edvige Correnti[2], Filippo Brighina[1] e Vincenzo Raieli[2]

[1] Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche, Università di Palermo

[2] Unita di Neuropsichiatria Infantile – ARNAS CIVICO di Palermo

L'attività neurale può essere modulata attraverso la stimolazione non invasiva dei nervi o del tessuto nervoso. Questa tecnologia può essere considerata un'alternativa sicura ai trattamenti farmacologici nella cura dell'emicrania e della cefalea a grappolo. Le diverse terapie di neuromodulazione non invasiva proposte, tra cui la stimolazione elettrica transcranica (tES), in particolare la stimolazione elettrica transcranica a corrente continua (tDCSl), la stimolazione non invasiva del nervo vago (nVNS), la stimolazione magnetica transcranica (TMS), la neuromodulazione elettrica remota (REN), hanno riscosso il favore sia dei pazienti adulti sia dei medici, supportate da evidenze di efficacia e sicurezza. Iniziali esperienze si stanno portando avanti in ambiente pediatrico e qui riassumiamo sommariamente i dati al momento raccolti.

Nello scorso numero abbiamo analizzato la Stimolazione elettrica centrale, la Stimolazione non invasiva del nervo vago e la Stimolazione vagale transauricolare.

Nell'articolo che segue parleremo di Stimolazione esterna del nervo trigemino, Neuromodulazione elettrica remota e Stimolazione magnetica transcranica

STIMOLAZIONE ESTERNA DEL NERVO TRIGEMINO (e-TNS)

La stimolazione esterna del nervo trigemino (e-TNS), nota commercialmente come dispositivo Cefaly, è una tecnica non invasiva che utilizza un elettrodo adesivo applicato sulla fronte per stimolare i rami del nervo trigemino. Il meccanismo d'azione è duplice: periferico (desensibilizzazione delle fibre nocicettive) e centrale (modulazione dell'attività cerebrale e attivazione dei sistemi inibitori discendenti).

Cefaly è stato il primo dispositivo approvato dalla FDA per la prevenzione dell'emicrania episodica. Negli Stati Uniti può essere utilizzato nei bambini sopra gli 8 anni in modalità off-label sotto supervisione specialistica, mentre l'approvazione ufficiale resta limitata agli adulti.

Numerosi studi ne dimostrano l'efficacia negli adulti. Nella popolazione pediatrica, le linee guida IHS 2025 suggeriscono, tramite consenso esperto, che il dispositivo possa rappresentare un'opzione valida per il trattamento acuto e preventivo, soprattutto nei casi di emicrania cronica o MOH negli adolescenti.

NEUROMODULAZIONE ELETTRICA REMOTA (REN)

La neuromodulazione elettrica remota (REN), disponibile come dispositivo Nerivio, è un dispositivo indossabile approvato dalla FDA per il trattamento acuto e preventivo dell'emicrania nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni. Il dispositivo è controllato tramite smartphone e agisce modulando il dolore attraverso l'attivazione delle vie discendenti inibitorie.

Nel 2024, la FDA ha esteso l'indicazione anche ai bambini dagli 8 anni in su. Studi recenti hanno confermato un buon profilo di sicurezza anche nei più piccoli. Uno studio multicentrico ha mostrato che il 71% degli adolescenti otteneva sollievo dal dolore, il 35% risultava libero dal dolore a 2 ore e il 69% mostrava miglioramento funzionale. Un altro studio ha evidenziato una preferenza per il dispositivo rispetto ai farmaci durante l'orario scolastico, grazie alla discrezione d'uso, migliorando l'aderenza al trattamento.

Le linee guida IHS 2025 riconoscono la REN come opzione valida per il trattamento acuto dell'emicrania nei pazienti pediatrici e adolescenti.

STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA

Nei disturbi neuropsichiatrici pediatrici, la stimolazione magnetica transcranica a impulsi ripetitivi (rTMS) ha trovato applicazione in particolare nella depressione adolescenziale, nell'autismo e nei disturbi da tic/sindrome di Tourette, a causa della disfunzione tra il sistema limbico e la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) riscontrata in questi disturbi neuropsichiatrici .Tuttavia, è importante ricordare la possibilità di crisi tonico-cloniche anche in assenza di fattori di rischio, una possibile conseguenza di un'aumentata eccitabilità corticale. È stato raccomandata maggiore cautela negli adolescenti affetti da emicrania con aura utilizzando parametri di stimolazione più contenuti. Ulteriori studi sono comunque necessari per valutare la possibile variabilità dell'eccitabilità corticale in funzione dello stadio di sviluppo, al fine di utilizzare parametri di intensità e frequenza sicuri ed efficaci nella popolazione pediatrica.

La letteratura recente ha fornito prove rassicuranti, evidenziando che l'utilizzo di protocolli calibrati sulle caratteristiche neurofisiologiche del cervello in via di sviluppo garantisce un elevato profilo di sicurezza. Infatti, le linee guida della Federazione Internazionale di Neurofisiologia Clinica ribadiscono che la rTMS è una tecnica sicura se eseguita da personale esperto e nel rispetto di rigorosi standard di monitoraggio neurofisiologico.

È inoltre importante distinguere la rTMS dalla stimolazione magnetica transcranica a impulso singolo (sTMS), che rimane la tecnologia di elezione per l'uso domiciliare nell'emicrania. La rTMS prevede l'erogazione di treni di impulsi ripetitivi, mentre la sTMS (esemplificata dal dispositivo SAVI Dual™) eroga singoli impulsi magnetici volti a interrompere la depressione corticale diffusa (CSD) e a modulare l'attività talamocorticale, con un profilo di sicurezza significativamente superiore e un rischio trascurabile di convulsioni.

La stimolazione magnetica transcranica a impulso singolo (sTMS) è stata approvata per la prevenzione e il trattamento dell'emicrania cronica e dell'emicrania episodica negli adulti, con un impatto positivo sulla riduzione della frequenza e della gravità degli attacchi acuti di emicrania con aura e di emicrania senza aura

Per quanto riguarda l'applicabilità nella popolazione pediatrica, uno studio pilota in aperto di Irwin et al. (2018) ha valutato la sTMS per la prevenzione dell'emicrania negli adolescenti (12-17 anni). I risultati hanno documentato che il trattamento è fattibile, ben tollerato e associato a una significativa riduzione dei giorni di cefalea, senza che siano stati segnalati eventi avversi gravi.

Questi risultati sono citati nelle recenti linee guida dell'International Headache Society e il gruppo di esperti dell'IHS ha emesso una raccomandazione di consenso a supporto dell'uso della sTMS come valida opzione di trattamento preventivo nei pazienti adolescenti, pur rilevando la mancanza di studi clinici randomizzati su larga scala, che preclude una raccomandazione formale secondo i criteri GRADE. Nel 2023, la FDA ha emesso una notifica pre-commercializzazione per il dispositivo SAVI Dual™, consentendone l'uso per il trattamento acuto e preventivo dell'emicrania negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

BIBLIOGRAFIA

STIMOLAZIONE ESTERNA DEL NERVO TRIGEMINO (e-TNS)

Yuan H, Orr SL, Al-Karagholi MAM, Ashina M, Cohen F, Diener HC, Dodick DW, Jensen RH, Marmura MJ, Martinelli D, Matharu MS, Petersen AS, Pozo-Rosich P, Sacco S, Simmonds L, Tassorelli C, Tepper SJ, Terwindt GM, Wang SJ, Yeh JT, Silberstein SD. International Headache society evidence-based guidelines on the use of non-invasive neuromodulation devices for the acute and preventive treatment of migraine. Cephalalgia. 2025, 45, :3331024251388377. doi: 10.1177/03331024251388377. Epub 2025 Oct 21. PMID: 41117312.

NEUROMODULAZIONE ELETTRICA REMOTA (REN)

Monteith TS, Stark-Inbar A, Shmuely S, Harris D, Garas S, Ironi A, Kalika P, Irwin SL. Remote electrical neuromodulation (REN) wearable device for adolescents with migraine: a real-world study of high-frequency abortive treatment suggests preventive effects. Front Pain Res. 2023, 6, 1247313. doi: 10.3389/fpain.2023.1247313. PMID: 38028429; PMCID: PMC10657883.

FDA. 510(k) Premarket Notification: Nerivio® Remote Electrical Neuromodulation Device (K241756). https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K241756. Published 2024. Accessed February 12, 2026.

Werner K, Gerson T, Stark-Inbar A, Shmuely S, Ironi A, Szperka CL, Hershey AD. Acute treatment of migraine in children aged 6–11: real-world analysis of remote electrical neuromodulation (REN). Ann Child Neurol Soc. 2024, 2, 135–145. doi:10.1002/cns3.20073.

Hershey AD, Lin T, Gruper Y, Harris D, Ironi A, Berk T, Szperka CL, Berenson F. Remote electrical neuromodulation for acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2021, 61, 310-317. doi: 10.1111/head.14042. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33349920.

STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA

Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmöller J, Carpenter LL, Cincotta M, Chen R, Daskalakis JD, Di Lazzaro V, Fox MD, George MS, Gilbert D, Kimiskidis VK, Koch G, Ilmoniemi RJ, Lefaucheur JP, Leocani L, Lisanby SH, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. Clin Neurophysiol. 2021, 132, 269–306. doi:10.1016/j.clinph.2020.10.003. PMID:33243615; PMCID:PMC9094636.

Yuan H, Orr SL, Al-Karagholi MAM, Ashina M, Cohen F, Diener HC, Dodick DW, Jensen RH, Marmura MJ, Martinelli D, Matharu MS, Petersen AS, Pozo-Rosich P, Sacco S, Simmonds L, Tassorelli C, Tepper SJ, Terwindt GM, Wang SJ, Yeh JT, Silberstein SD. International Headache society evidence-based guidelines on the use of non-invasive neuromodulation devices for the acute and preventive treatment of migraine. Cephalalgia. 2025, 45, :3331024251388377. doi: 10.1177/03331024251388377. Epub 2025 Oct 21. PMID: 41117312.

Irwin SL, Qubty W, Allen IE, Patniyot I, Goadsby PJ, Gelfand AA. Transcranial Magnetic Stimulation for Migraine Prevention in Adolescents: A Pilot Open-Label Study. Headache. 2018 ;58:724-731. doi: 10.1111/head.13284. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29528485.

FDA. 510(k) Premarket Notification: SAVI Dual™ Migraine Therapy (K230358). https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K230358. Decision date May 16, 2023. Accessed February 12, 2026.





Fig. 1 - Generata da CHAGPT

EDITORIALE
L'UNIVERSO IN UN MAL DI TESTA
Oliver Sacks e l'emicrania: al di là del dolore per una riflessione sulla condizione umana

Domenico Cassano

UN EMICRANICO DOC

Oliver Sacks (1993-2015), neurologo e scrittore britannico, autore di bestseller tradotti in più di 25 lingue (fig. 1), nelle sue memorie racconta di aver sofferto sin dall'infanzia di attacchi di emicrania con aura – una sindrome a lui "familiare" essendone affetta anche sua madre, una delle prime donne chirurgo d'Inghilterra. E – cosa insolita – il sopraggiungere degli attacchi anzichè spaventarlo lo rendeva particolarmente felice per cui attendeva con impazienza di rivivere quegli eventi che preannunciavano la crisi emicranica: rivedere quei "*zigzag brillanti*" o avvertire "*la perdita del senso del colore, della profondità, del movimento o persino la capacità di riconoscere qualsiasi cosa*".

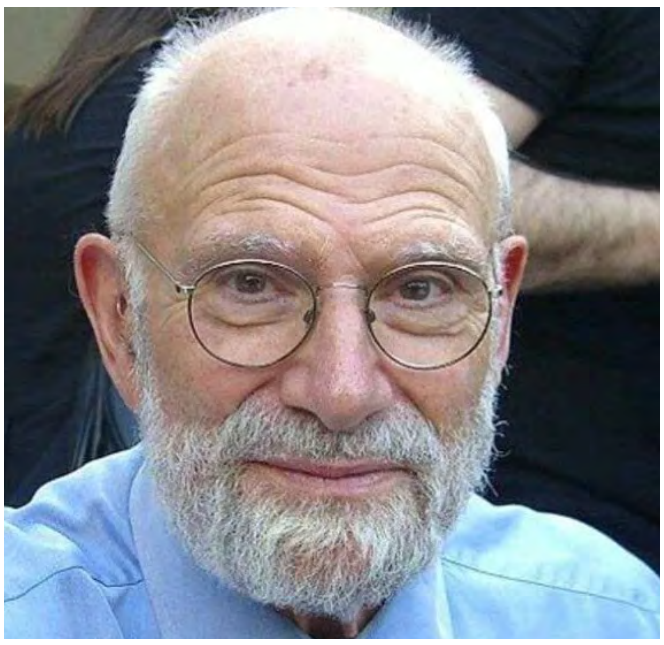


Fig. 1 – Foto di Oliver Sacks (1993-2015). Autore di L'uomo che scambiò sua moglie per un cappello (1985) e Risvegli (1973) da cui è tratta una versione cinematografica interpretata da Robin Williams (1990)

UN'EPIFANIA INTELLETTUALE

Operando per diversi anni come neurologo presso l'*Albert Einstein College of Medicine* di New York, Sacks aveva mostrato profondo interesse e maturato notevoli competenze nel campo delle cefalee: "*Non c'erano due pazienti con emicrania uguali ed erano tutti straordinari*".

Purtuttavia fu la lettura del trattato ottocentesco di Edward Liveing, *On Megrim* (1873), a ispirarlo alla stesura del suo primo libro, *Emicrania* (*Migraine*, 1970), abbozzato di getto, in soli nove giorni. Un'autentica rivelazione! Come scriverà nella lunga introduzione (ben 18 pagine) a una riedizione del testo classico *On Megrim* (1993), Sacks definisce quel trattato "*un tesoro di osservazioni cliniche*" tali da indurlo a profonde riflessioni nonché alla scrittura della sua opera prima (fig. 2). In Liveing egli ritrova le radici storiche del suo approccio metodologico; enfatizza la nozione di "*tempesta nervosa*" (*nerve-storm*), considerando l'attacco emicranico una "*tempesta neurologica*", vale a dire una reazione parossistica e "globale", che coinvolge il sistema nervoso, la sfera affettiva e i circuiti della percezione sensoriale.

OLTRE IL DOLORE EMICRANICO

In *Emicrania*, Sacks descrive i casi clinici seguendo i canoni di una narrazione "romanzata": "*semplici patografie*" che nulla hanno in comune con le rigorose presentazioni dei report scientifici.

Si passa da emicranie cicliche correlate a un orologio interno, a emicranie suscettibili a peculiari *life events* (suggestivo il caso del paziente che vede scomparire i propri attacchi di cefalea durante la prigionia in un campo di concentramento**,** per poi vederli drammaticamente ricomparire al momento della liberazione); fino a forme scatenate da *trigger* quali stanchezza, eccitazione, caldo, freddo, alcol, rumori, musica o sostanze presenti in alcuni cibi (glutammato).

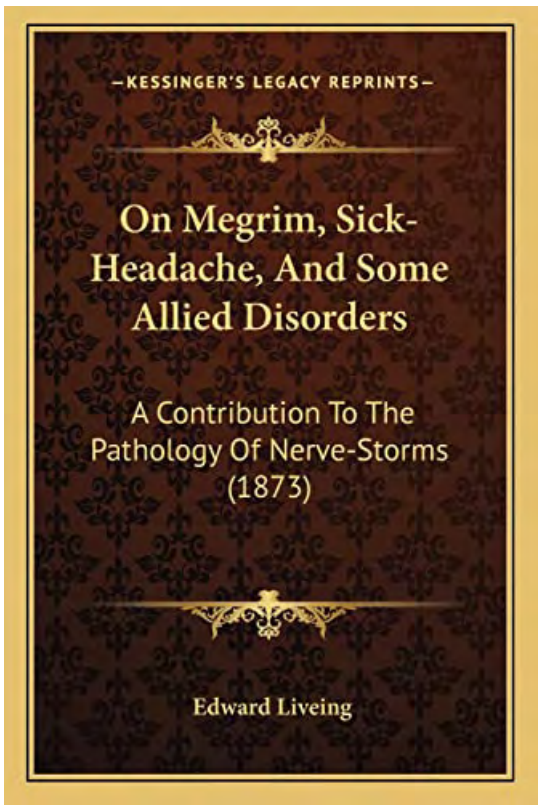


Fig. 2 – La ristampa del testo di Edward Liveing con la prefazione di Oliver Sacks (1993)

Nella sua concezione, l'Autore, andando "oltre" il dolore, considera l'emicrania una complessa reazione psico-fisiologica che si integra nella vita, nell'ambiente e nelle necessità dell'individuo. In tal senso, essa svolge svariate funzioni, assumendo significati diversi: talora rappresenta una modalità con cui la natura ci dice di rallentare o accelerare determinati ritmi della vita, o anche di evitare determinati fattori ambientali (il freddo, l'alcol, il rumore, il glutammato); tal'altra può costituire una condizione atta a segnalare la necessità di aiuto o anche a contenere tensione, rabbia e conflitti. L'attacco emicranico, con la sua temporanea disgregazione sensoriale e la successiva fase di recupero, rivela la capacità del soggetto di riorganizzare la propria identità e la sua risposta adattativa.

L'AURA EMICRANICA TRA NEUROLOGIA, STORIA E ARTE

Particolare attenzione viene dedicata al fenomeno dell'aura emicranica, non solo visiva, ma anche olfattiva e musicale – un interesse che si estende oltre il volume *Emicrania*, ritrovandolo anche in opere successive come *Musicofilia* (2008) e *Allucinazioni* (2012). Per Sacks l'aura, nelle sue molteplici manifestazioni, rappresenta un fenomeno fisiologico in grado di svelare l'autonomia generativa del cervello in assenza di stimoli esterni. Tali fenomeni non sono specifici dell'emicrania, potendosi verificare in molte altre condizioni – ipoglicemia, febbre, ischemia cerebrale, epilessia – ma soprattutto con l'uso di droghe. A tale proposito, confessa di aver esperito allucinazioni in prima persona, dopo assunzione di amfetamina ("*vidi la testa di un uomo trasformarsi in quella di un elefante dotato di enorme proboscide*").

Riprendendo gli studi pionieristici di Charles Singer (1876-1960), storico della scienza, il Nostro interpreta in chiave neurologica le visioni mistiche di Ildegarda di Bingen (1098-1180), rappresentate nei codici medioevali sotto forma di punti luminosi, stelle cadenti e mura fortificate, considerandole manifestazioni di aura emicranica: una condizione patofisiologica che ha fornito lo spunto alla mistica, proclamata santa da Giovanni Paolo II, di poter esprimere la propria spiritualità (fig. 3).

Nel validare l'esperienza della badessa attraverso l'arte e la storia, il neurologo-scrittore conferisce all'emicrania dignità storica, letteraria e artistica, collocandola nei territori delle Scienze umane.

UNO SCIENZIATO "ROMANTICO"

Nell'approccio al mondo emicranico Sacks si affida al modello della "Scienza romantica", teorizzato dal neuropsicologo sovietico Alexander Luria (1902-1977). Tale modalità implica una diversa comprensione della malattia: essa non è riducibile a un mero dato biologico ma va integrata nel modo di vivere e di "sentire" del paziente. Ne deriva una "Neurologia dell'identità" che pone attenzione alla personalità e alla soggettività del paziente. La narrazione clinica diventa uno strumento epistemologico: la *case history* abbandona la sterile descrizione dei "segni e sintomi" del soggetto per trasformarsi in un racconto dettagliato sull'esplorazione del suo "mondo vitale".



Fig. 3 – Visione mistica di Ildegarda di Bingen (Miniatura XIII sec.)

L'INTEGRAZIONE TRA NEUROSCIENZE E SCIENZE UMANE

Il testo *Emicrania* – pur concepito in un'epoca antecedente alla stesura della Classificazione ICHD – presenta a tutt'oggi numerosi pregi. Nell'intento di rivolgersi a un vasto pubblico, anche di non addetti ai lavori, Sacks, ricorrendo a uno stile arguto e brillante che evoca i grandi scrittori medici del passato, reinserisce la Neurologia nel solco di un *continuum* storico – "*temo per una Neurologia che dimentica le sue radici storiche*" – dando vita a un modello di integrazione pluridisciplinare in cui il sapere neurologico dialoga con la storia della Medicina, la letteratura e la fenomenologia. In tal modo una patologia tanto disabilitante quanto incompresa quale l'emicrania si trasforma in una lente d'ingrandimento atta a esplorare i confini tra neurobiologia, esperienza esistenziale e rappresentazione letteraria.

L'EREDITÀ MORALE

Un approccio metodologico di chiara ispirazione ippocratica – quale quello teorizzato da Sacks – basato sull'empatia, sulla narrazione e sull'osservazione attenta del vissuto del paziente, rimane a tutt'oggi un modello insuperato per chiunque voglia comprendere non solo la sindrome dolorosa ma anche la condizione umana stessa.

Una modalità operativa di cui si avverte sempre più la necessità negli incerti tempi dell'Intelligenza Artificiale. Chiare e penetranti, in tal senso, risuonano le parole che papa Leone XIV nella sua enciclica *Magnifica Humanitas* rivolge alla comunità scientifica, illustrando i possibili futuri scenari: una medicina che rischia di smarrire la sua essenza, il medico ridotto a passivo validatore di diagnosi emesse da macchine intelligenti, la sofferenza intesa come semplice errore algoritmico anziché come profonda esperienza esistenziale. A ribadire che la vera cura ha inizio laddove l'algoritmo si ferma: curare è l'atto responsabile del "prendere a cuore" e nessuna macchina potrà giammai colmare l'umano bisogno di guardarsi negli occhi, essere ascoltati e compresi nella nostra comune, misteriosa, meravigliosa fragilità.

IL LIBRO DI MARINA de TOMMASO
UNA VITA COL MAL DI TESTA: EMICRANIA, CEFALEA E "CERVICALE" FRA MITO E REALTÀ

Cherubino De Lorenzo, Università Roma La Sapienza – Polo Pontino

È per me un piacere presentare il libro «Una vita col mal di testa: emicrania, cefalea e "cervicale" fra mito e realtà», scritto dalla professoressa Marina de Tommaso, responsabile del Centro Cefalee dell'Università di Bari e presidente della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC).

È un piacere perché l'ho trovato davvero gustoso, dal sapore agrodolce, che informa, fa riflettere, sorridere e che trasuda empatia verso chi soffre di cefalea. È più di un pamphlet medico-scientifico: è un racconto intimo e profondo, da cui, tra le righe, traspare più di quanto sia scritto. Lascia intendere la difficoltà con cui si scontra il paziente, tra medici di famiglia poco accorti verso questo problema, spinte di amici e marketing a seguire strade alternative, snervanti lunghi tempi d'attesa per raggiungere l'agognato Centro Cefalee e, pure lì, altre lunghe attese in anticamera prima di poter accedere all'ambulatorio. Poi, una volta giunti alla visita, la frustrazione di voler dire ciò che si ritiene giusto comunicare, mentre il medico chiede tutt'altro e non è interessato a vedere i vari esami che spesso ci si è autoprescritti (come l'immancabile risonanza magnetica, magari alla colonna cervicale). Ecco, qui viene finalmente spiegato in dettaglio perché il medico chiede da ciò che il paziente non pensava di dovergli dire e perché sembri disinteressato a sentire il costrutto che ciascuno aveva concepito e moriva dalla voglia di riferire. Beh, pare poco, ma forse è proprio questo il tutto: perché i tempi contingentati di una visita (con un medico magari in quel momento stressato da altre incombenze lavorative, come ammette l'autrice) non consentono di far "scuola" al paziente e spiegargli tutto, cosa che invece questo libro, con pungente ironia, riesce a fare.



Fig. 1 – La copertina del libro

Ma nel libro c'è molto altro ancora: una maledizione familiare, un percorso umano e professionale, fatto di entusiasmo, frustrazioni, inciampi, fortuiti accadimenti e di tanto "fattore umano" che, come nel fenomeno delle "sliding doors", fa sì che le cose accadano. Ma oltre a mettere a nudo l'autrice, questo libro svela anche i misteri della ricerca nel campo della cefalea, fatti di altrettanta casualità, di verità ben nascoste sotto il naso di tutti, ma che nessuno riusciva a vedere. Infine, c'è la frustrazione per le opzioni terapeutiche tradizionali, spiegate nel dettaglio, enumerandone tutti i difetti (ma hanno pure dei pregi, credetemi!). Oggi sarebbero da considerarsi superate (o almeno, appaiate) dalle terapie innovative con cui ci confrontiamo: dall'introduzione della tossina botulinica, passando per gli anticorpi monoclonali e arrivando ai gepanti; ma, invece, gli alti costi relegano le terapie più nuove ed efficaci ad un'opzione riservata solo a chi abbia fallito le vecchie, spesso meno efficaci o funestate da molti più effetti collaterali.

C'è poi una considerazione non banale sullo stile di vita e sull'attività fisica (non tutti lo sanno, ma l'autrice, malgrado i tanti impegni e una vita da pendolare, è un'assidua nuotatrice), vera panacea di tutti i mali, che spesso i pazienti rifuggono come i vampiri dall'aglio. E nello stile di vita rientrano pure la gratificazione personale, la meditazione, la ricerca del bello, perché (rivendicando con orgoglio il suo prestigioso Ignobel), l'autrice ci ricorda che chi vive il bello vive meglio di chi non ha questa possibilità.



Fig. 1 – Una foto dell'autrice

Nei giorni in cui viviamo, con guerre mai davvero finite, altre sempre in corso e altre ancora già prossime a partire, pensare alla possibilità di trovare il bello nella nostra quotidianità pare davvero una grande fortuna, per la quale dovremmo esser grati e che invece non apprezziamo quanto dovremmo.

Conoscendo da tanti anni la professoressa de Tommaso, sono certo che uno dei motivi che l'ha spinta a scrivere questo testo sia stato un suo bisogno personale: ci vedo un bilancio di una prestigiosa carriera medico-scientifica e accademica, il bisogno di spiegarsi e giustificarsi con i pazienti (non potendo andare a citofonargli a casa, come nel testo dice che avrebbe voluto fare), il pacificarsi con la maledizione familiare. Di sicuro, ne è valsa la pena, Marina, siamo in tanti a crederlo. E grazie soprattutto per la generosità. Chi ha letto l'editoriale di questo numero di Cefalee Today lo sa già, ma per chi non lo avesse fatto ricordiamo che parte del ricavato dalla vendita del libro sarà devoluto alla nostra associazione Al.Ce., quindi anche in questo la professoressa de Tommaso ha mostrato la sua generosità e dedizione nei confronti della causa.

GESTIONE SESSO-SPECIFICA DELL'EMICRANIA: SINTESI DELLA REVISIONE SISTEMATICA E DEL CONSENSO EHF
SINTESI PER NEUROLOGI ESPERTI DI CEFALEE, BASATA SU BRACA ET AL., J HEADACHE PAIN 2026;27:120[1]

Simone Braca[1], Francesco Casillo[2], Gianluca Coppola[2]

[1] Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italia

[2] Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, Sapienza Università di Roma Polo Pontino ICOT, Latina, Italia

INTRODUZIONE

La European Headache Federation (EHF) ha condotto una revisione sistematica (PROSPERO CRD420251058438) articolata in 24 quesiti PICO su tre ambiti: (I) differenze biologiche e cliniche tra i sessi nel corso della vita, (II) differenze nell'efficacia e sicurezza dei trattamenti, (III) fertilità e gestione legata alla riproduzione. La ricerca su PubMed ed Embase (fino a maggio 2025) ha identificato 13.125 record; 37 studi sono stati inclusi e sintetizzati in 10 evidence summary, con valutazione del rischio di bias (RoB 2, ROBINS-I/E) e della cer-



Fig. 1 – Emicrania, una patologia dai mille volti

tezza delle evidenze (GRADE). Per i quesiti privi di dati adeguati è stato condotto un processo Delphi in 4 round (22 esperti al primo round; consenso: ≥70% di punteggi 6–7 e ≤15% di punteggi 1–3). Il GRADE non è stato l'unico determinante delle raccomandazioni, data l'eterogeneità degli studi e la prevalenza di analisi post hoc.

Nessuno studio ha risposto ai PICO 1–5, 7–10 e 13–15 (pubertà, complicanze, terapia ormonale di affermazione di genere, anziani). I PICO 1–4 sono stati risolti per consenso; i restanti sono stati esclusi dal Delphi per mancanza di evidenze o di rilevanza.

RISULTATI PRINCIPALI

Differenze cliniche e cronicizzazione. L'unica evidenza sistematica riguarda la transizione da emicrania episodica a cronica (studio CaMeO, 16.789 adulti): il rischio crudo a un anno è simile nei due sessi, ma il rischio aggiustato risulta più alto negli uomini a 6, 9 e 12 mesi (HR 1,48; 2,04; 2,04)[2]. L'evidenza è limitata, suggestiva e basata su un solo studio; non esistono dati sull'overuse di farmaci. Per tutto il resto il consenso Delphi conferma il ruolo centrale delle transizioni ormonali: la prevalenza femminile emerge con la pubertà; in età fertile gli attacchi sono più frequenti, intensi e disabilitanti, soprattutto nell'emicrania mestruale; la perimenopausa tende a peggiorare il quadro, mentre dopo la menopausa la maggior parte delle donne migliora, pur con possibile persistenza dell'aura. Nei maschi il decorso è più stabile. I contraccettivi ormonali combinati possono peggiorare o precipitare l'emicrania con aura; regimi continui o a base di solo progestinico possono ridurre gli attacchi mestruali; nella terapia sostitutiva è preferibile l'estrogeno transdermico a basso dosaggio. I dati sugli ormoni negli uomini (incluso il testosterone) sono insufficienti.

Efficacia degli anti-CGRP per sesso. Per la terapia preventiva (mAb anti-CGRP e atogepant) le analisi sesso-stratificate di trial randomizzati e dati real-world non mostrano interazioni trattamento-sesso clinicamente rilevanti[3,4]. Un'analisi dei dossier FDA suggerisce effetti lievemente inferiori negli uomini con emicrania episodica (riduzione media dei giorni di emicrania da −0,5 a −1,0 vs −1,3 a −2,1 nelle donne; rapporto M/F 0,55), mentre nella forma cronica l'efficacia è sovrapponibile (rapporto 0,90)[3]. Per la terapia acuta con gepanti i dati sono meno univoci: nell'analisi di Porreca et al. (circa 14% di uomini) il vantaggio sul placebo era significativo nelle donne (pain freedom +9,5%, NNT 11) ma non negli uomini (+2,8%, NNT 36) [3], mentre in un'analisi su ubrogepant non emergevano interazioni significative[4]. Il panel conclude che non vi sono elementi per modificare scelta, dosaggio o aspettative in base al sesso, ma che la sottorappresentazione maschile (10–18% dei partecipanti) rende le conclusioni provvisorie.

Emicrania mestruale. È l'ambito con le evidenze migliori (qualità bassa-moderata). Nella network meta-analysis di Khoo et al. (26 RCT, 8.926 pazienti) tutti i trattamenti acuti erano superiori al placebo; sumatriptan ha il ranking più alto a 2 ore (SUCRA 0,963) e lasmiditan a 24 ore (OR 4,81), mentre frovatriptan è meno efficace come terapia acuta[5]. Per la profilassi a breve termine perimestruale, frovatriptan 2,5 mg due volte al giorno per 6 giorni (dal secondo giorno prima delle mestruazioni) è il regime più efficace (OR 3,01), seguito da naratriptan, zolmitriptan e naprossene 550 mg due volte al giorno [5]. Per la profilassi a lungo termine, galcanezumab ed erenumab riducono gli attacchi mestruali (OR per risposta ≥50% 2,35 e 2,20) [5], con benefici analoghi dentro e fuori la finestra perimestruale[6]; il topiramato ha efficacia moderata (−47% di frequenza) indipendentemente dall'uso di contraccettivi[7], ma con limiti di sicurezza riproduttiva. Il blocco del grande nervo occipitale (GON) e i fitoestrogeni hanno evidenze preliminari.

Gravidanza. Le evidenze di sicurezza sui triptani sono le più ampie (migliaia di gravidanze): nessun aumento delle malformazioni maggiori (OR 0,84 vs controlli con emicrania[8]; aOR 1,07 vs popolazione generale[9]). L'aumento di aborto spontaneo osservato rispetto ai controlli sani non emerge rispetto alle pazienti emicraniche[8]; singoli studi segnalano un modesto aumento di atonia uterina ed emorragia post-partum con esposizione nel secondo-terzo trimestre, di difficile interpretazione per la gravità dell'emicrania. Gli studi sul neurosviluppo non mostrano effetti avversi. Per i mAb anti-CGRP e i gepanti, i dati di farmacovigilanza (467 esposizioni) non mostrano segnali di sicurezza rispetto ai triptani[10], ma la natura non sistematica delle fonti non consente di raccomandarne l'uso routinario. OnabotulinumtoxinA (nelle serie pubblicate nessuna malformazione in 45 gravidanze [11]; difetti maggiori 0,7% nel database di sicurezza) e blocchi del GON (30 gravidanze; dolore mediano da 8 a 2 a due ore[12]) non evidenziano segnali di rischio, pur con evidenze di certezza bassa.

Allattamento e postmenopausa. Gli studi farmacocinetici mostrano per i triptani dosi relative per il lattante (RID) inferiori al 10%, con valori più alti per naratriptan (5,0%, un solo soggetto), meno indicato nel periodo neonatale[13]. Rimegepant ha RID di 0,51%[14], ma l'uso dei gepanti non è raccomandato in attesa di ulteriori dati. Nelle donne in postmenopausa gli anti-CGRP hanno efficacia sovrapponibile a quella delle donne in età fertile [15], per cui lo stato menopausale non dovrebbe influenzare la decisione terapeutica.

RACCOMANDAZIONI PRATICHE

Limiti e implicazioni

Le raccomandazioni si basano in larga parte su studi osservazionali, analisi post hoc o consenso di esperti; la certezza è prevalentemente bassa o molto bassa. Gli uomini sono sottorappresentati (10–18% dei partecipanti) e mancano analisi sesso-specifiche negli studi più datati; i dati sulle persone transgender sono assenti. I dati di sicurezza riproduttiva derivano da registri e farmacovigilanza, con rischio di confondimento da gravità della malattia. Per la pratica clinica, l'efficacia delle terapie anti-CGRP può essere considerata indipen-

TABELLA 1 – CEFALEA IPNICA: CRITERI DIAGNOSTICI SECONDO L'ICHD-3

QUESITO	EVIDENZA PRINCIPALE	CONCLUSIONE
Cronicizzazione (PICO 6)	1 studio (CaMeO); HR aggiustato maschi 1,48–2,04	Segnale limitato, non applicabile alla pratica
Terapia acuta anti-CGRP (11)	Gepanti: effetto significativo nelle donne, non negli uomini in una analisi; nessuna interazione per ubrogepant	Nessuna modifica per sesso; dati maschili limitati
Prevenzione anti-CGRP (12)	Nessuna interazione trattamento-sesso	Efficacia simile; lieve minor effetto nell'EM maschile
Emicrania mestruale (16–18)	Meta-analisi di 26 RCT; sumatriptan e lasmiditan (acuta); frovatriptan (breve termine); galcanezumab, erenumab (lungo termine)	Qualità bassa-moderata
Gravidanza (20A/B, 23)	Registri, coorti e farmacovigilanza	Triptani, onabotulinumtoxinA e blocco del GON: nessun segnale; certezza bassa
Allattamento (21)	Studi di farmacocinetica	Triptani compatibili (RID <10%)
Postmenopausa (24)	2 coorti real-world	Efficacia anti-CGRP invariata

TABELLA 2 – RACCOMANDAZIONI DI CONSENSO (DELPHI) PER FASE RIPRODUTTIVA

FASE	DA PREFERIRE	DA EVITARE
Donna in età fertile	Con contraccezione affidabile: tutte le terapie standard. Senza: paracetamolo, sumatriptan nelle crisi gravi, FANS con cautela; profilassi con propranololo, amitriptilina a basso dosaggio, onabotulinumtoxinA	Valproato, topiramato, ACE-inibitori, sartani, ergotamici, venlafaxina; mAb anti-CGRP e gepanti da sospendere prima del concepimento (mesi per i mAb, giorni per i gepanti)
Gravidanza (acuta)	Paracetamolo in ogni trimestre; antiemetici (metoclopramide, proclorperazina), difenidramina; FANS solo nel secondo trimestre; blocchi del GON, steroidi dopo il primo trimestre, magnesio e.v.; sumatriptan per attacchi moderato-gravi	mAb anti-CGRP e gepanti, butalbital, oppioidi, ergotamici
Gravidanza (profilassi)	Beta-bloccanti (evitati a fine gravidanza), amitriptilina a basso dosaggio, calcio-antagonisti, blocchi GON, onabotulinumtoxinA	Valproato, topiramato, ACE-inibitori, sartani, venlafaxina, gepanti
Allattamento	Acuta: paracetamolo, FANS (ibuprofene, naprossene, diclofenac), triptani, domperidone. Profilassi: propranololo, metoprololo, amitriptilina/nortriptilina, onabotulinumtoxinA, blocchi nervosi	Acido acetilsalicilico, butalbital, ergotamici, oppioidi; mAb e gepanti non raccomandati
Postmenopausa	Anti-CGRP come nelle altre età	Efficacia anti-CGRP invariata

dente dal sesso, mentre la scelta terapeutica nelle donne deve integrare fase riproduttiva, desiderio di gravidanza e contraccezione, con decisione condivisa tra neurologo e ostetrico. Le priorità di ricerca includono analisi sesso-stratificate pre-specificate, inclusione deliberata di uomini nei trial, endpoint legati alla fase riproduttiva e studi sulla sicurezza dei farmaci preventivi in gravidanza.

Referenze

1. Braca S, Casillo F, Moreira S, et al. Sex-specific management of migraine: a systematic review and consensus statement from the European Headache Federation. J Headache Pain 2026;27:120.
2. Scher AI, Wang SJ, Katsarava Z, et al. Epidemiology of migraine in men: results from the CaMEO study. Cephalalgia 2019;39:296–305.
3. Porreca F, Navratilova E, Hirman J, et al. Evaluation of outcomes of CGRP-targeting therapies for acute and preventive migraine treatment based on patient sex. Cephalalgia 2024;44(3).
4. Goadsby PJ, Jürgens TP, Brand-Schieber E, et al. Efficacy of ubrogepant and atogepant in males and females with migraine. Cephalalgia 2025;45(2).
5. Khoo CC, Liu CC, Lu M, Huang YC, Weng HY. Acute and preventive treatment of menstrual migraine: a meta-analysis. J Headache Pain 2024;25:143.
6. Verhagen IE, de Vries Lentsch S, van der Arend BWH, et al. Both perimenstrual and non-perimenstrual migraine days respond to anti-CGRP (receptor) antibodies. Eur J Neurol 2023;30:2117–2121.
7. Allais G, Sanchez Del Rio M, Diener HC, et al. Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate. Cephalalgia 2011;31:152–160.
8. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, et al. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. Headache 2015;55:490–501.
9. Dudman DC, Tauqeer F, Kaur M, et al. A systematic review and meta-analyses on the prevalence of pregnancy outcomes in migraine treated patients. J Neurol 2022;269:742–749.
10. Noseda R, Bedussi F, Gobbi C, Ceschi A, Zecca C. Calcitonin gene-related peptide antagonists in pregnancy: a disproportionality analysis in VigiBase. J Headache Pain 2024;25:10.
11. Wong HT, Khalil M, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. J Headache Pain 2020;21:129.
12. Smirnoff L, Moskatel L, Shaw B, He Z, Peretz A. Effectiveness and safety of occipital nerve blocks in the treatment of migraine during pregnancy. Headache 2025;65:1727–1733.
13. Amundsen S, Nordeng H, Fuskevåg OM, et al. Transfer of triptans into human breast milk and estimation of infant drug exposure through breastfeeding. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2021;128:795–804.
14. Baker TE, Croop R, Kamen L, et al. Human milk and plasma pharmacokinetics of single-dose rimegepant 75 mg in healthy lactating women. Breastfeed Med 2022;17:277–282.
15. Guerzoni S, Baraldi C, Brovia D, et al. Monoclonal anti-CGRP antibodies in post-menopausal women: a real-life study. Acta Neurol Belg 2023;123:1039–1047.

WEATHER-SENSITIVE MIGRAINE PHENOTYPE: UN NUOVO FENOTIPO EMICRANICO?

Antonello D'Attoma, Neurologo ASL Bari, Ambulatorio multidisciplinare PTA Noci

"QUANDO CAMBIA IL TEMPO MI VIENE L'EMICRANIA"

Questa è una delle osservazioni più frequentemente raccolte nella nostra pratica clinica. La relazione tra condizioni meteorologiche ed emicrania costituisce da tempo un tema controverso. Per lungo tempo questa associazione è stata considerata con una certa cautela, talvolta attribuita a bias di memoria, aspettative del paziente o difficoltà nel distinguere un vero fattore precipitante da una coincidenza temporale. Il problema poi è ulteriormente complicato dal fatto che il "tempo atmosferico" non rappresenta un singolo stimolo: temperatura, umidità, pressione barometrica, vento, precipitazioni, radiazione solare e qualità dell'aria costituiscono variabili correlate ma biologicamente differenti, spesso riferite dai pazienti come fattori precipitanti, anche se gli studi epidemiologici hanno prodotto risultati eterogenei e talvolta contraddittori.

L'interesse nei confronti di questo tema è oggi riemerso anche in relazione alla crescente frequenza e intensità degli episodi di caldo estremo. L'estate 2026 è stata la terza più calda mai registrata in Europa, mentre nell'Europa occidentale è stata la più calda della serie considerata da Copernicus. Il 52% dell'Europa ha sperimentato condizioni di *very strong heat stress*, equivalenti a temperature percepite ≥38 °C. In agosto l'Italia rientrava nelle aree con anomalie termiche generalmente di circa 3–5 °C. In un'estate caratterizzata da questo carico termico eccezionale, perché alcuni pazienti ci hanno riferito un netto peggioramento dell'emicrania mentre altri ne sembrano sostanzialmente indifferenti?



Fig. 1 – Effetti delle condizioni metereologiche sull'emicrania

Ridurre la questione alla semplice relazione tra alte temperature ed emicrania rischierebbe di essere fuorviante; le evidenze disponibili suggeriscono infatti una situazione più complessa: non esiste una relazione lineare e universalmente riproducibile tra uno specifico parametro meteorologico e l'insorgenza dell'attacco, ma sembrano esistere importanti differenze interindividuali nella risposta agli stimoli ambientali.

IL METEO È DAVVERO UN TRIGGER?

E allora, pur nell'ambito della suscettibilità individuale, cerchiamo di rispondere a questo quesito. La recente (2025) systematic review e meta-analysis di Shiqin Li et al., comprendente 31 studi, ha rilevato un'associazione statisticamente significativa tra emicrania e temperatura (OR 1,15; IC95% 1,02–1,29) e tra emicrania e pressione atmosferica (OR 1,07; IC95% 1,01–1,15), mentre l'umidità, analizzata isolatamente, non raggiungeva la significatività statistica. Nello stesso studio risultavano inoltre associate a un maggior rischio di manifestazioni emicraniche concentrazioni più elevate di diversi inquinanti ambientali come PM10, PM2.5, NO_2, CO e ozono[1].

Questi risultati non eliminano però l'eterogeneità che caratterizza la letteratura precedente. Proprio tale eterogeneità potrebbe offrire una chiave interpretativa differente.

Nel lavoro di Hoffmann et al.(2015), 100 pazienti con emicrania furono seguiti per 12 mesi confrontando la comparsa e l'intensità degli attacchi con temperatura, umidità relativa e pressione atmosferica analizzate a intervalli di quattro ore. Nell'analisi complessiva della popolazione non emergeva una relazione significativa, evidenziabile solo in specifici gruppi di pazienti, Gli autori suggerivano pertanto che soltanto un sottogruppo degli individui con emicrania fosse realmente meteosensibile e che l'analisi aggregata potesse mascherare tale fenomeno[2].

La stessa osservazione era già emersa in uno studio pilota precedente (2011) nel quale la correlazione tra attacchi e variabili meteorologiche appariva particolarmente pronunciata soltanto in una quota dei pazienti analizzati[3].

Un ulteriore elemento viene dallo studio di Yang et al. (2015) dove 66 pazienti con emicrania furono valutati attraverso diari relativi a un intero anno; 34, pari al 51,5%, si definivano sensibili alle variazioni di temperatura. Durante l'inverno, nei soggetti che si riconoscevano come termosensibili, la temperatura spiegava il 29,2% della varianza dell'incidenza della cefalea, mentre la relazione non era significativa nei pazienti che non riferivano questa sensibilità[4].

L'osservazione suggerisce che la percezione soggettiva del paziente, pur non potendo essere considerata sufficiente per definire un fenotipo, possa contenere un'informazione clinica reale.

Kelbert et al. nella scoping review pubblicata nel 2025 concludevano che la temperatura potrebbe costituire un trigger in uno specifico sottogruppo di persone con emicrania[8]. La domanda potrebbe dunque essere riformulata. Non più soltanto: "Il meteo può provocare un attacco emicranico?" ma piuttosto: "Esiste un sottogruppo di pazienti con emicrania biologicamente più suscettibile alle perturbazioni ambientali?" La distinzione è rilevante. Se l'effetto delle condizioni atmosferiche fosse fortemente dipendente dal singolo individuo, l'eterogeneità osservata negli studi epidemiologici non rappresenterebbe necessariamente un limite metodologico o l'assenza di un fenomeno biologico. In questo contesto può essere introdotto, con finalità euristica e non classificativa, il concetto di *weather-sensitive migraine phenotype*, inteso come una particolare suscettibilità individuale nella quale specifiche variazioni ambientali modificano in maniera riproducibile la probabilità di un attacco.

La plausibilità di questa ipotesi non deriva esclusivamente dagli studi epidemiologici.

GLI ASPETTI BIOLOGICI E PATOFISIOLOGICI

Un primo possibile collegamento biologico riguarda i sistemi di termoricezione. Il canale TRPM8 rappresenta uno dei principali sensori molecolari delle basse temperature. È un canale ionico termosensibile, espresso anche nei neuroni trigeminali nocicettivi. Si segnala che in queste settimane è entrato in fase di reclutamento di 1500 pazienti, uno studio randomizzato, in doppio cieco, su Elismetrep (K-304), un antagonista orale selettivo di TRPM8, per il trattamento acuto dell'emicrania. E ciò a ulteriore conferma del possibile collegamento diretto fra termopercezione e suscettibilità emicranica.

Varianti localizzate in prossimità del gene TRPM8 sono associate alla suscettibilità all'emicrania e presentano una peculiare distribuzione geografica correlata a latitudine e temperatura ambientale[5]. Inoltre, la variante rs10166942 associata a un minore rischio emicranico è stata correlata a una ridotta espressione di TRPM8 e a una minore sensibilità al dolore provocato dal freddo nell'uomo[6]. Questi dati non dimostrano che TRPM8 sia responsabile della meteosensibilità nell'emicrania, ma indicano l'esistenza di un'interfaccia geneticamente modulata tra percezione termica e vulnerabilità emicranica. Un secondo livello di integrazione potrebbe essere rappresentato dall'ipotalamo. Le evidenze più recenti attribuiscono a questa struttura un ruolo centrale nell'organizzazione della fase prodromica dell'attacco, attraverso l'integrazione di segnali relativi a sonno, appetito, termoregolazione, stato energetico, ritmi circadiani e sistema autonomico, con il coinvolgimento di neuropeptidi e mediatori strettamente connessi alla fisiopatologia emicranica[7].

Questa interpretazione si integra con la cosiddetta *threshold hypothesis*, secondo la quale diversi fattori comunemente identificati come trigger non sarebbero necessariamente cause dirette dell'attacco, ma agirebbero come catalizzatori capaci di ridurre la soglia necessaria alla transizione dallo stato interictale alla fase ictale. L'ipotalamo potrebbe rappresentare uno degli hub centrali attraverso i quali segnali ambientali e condizioni omeostatiche interne vengono integrati[9].

In questa prospettiva, anche il caldo estremo dovrebbe essere interpretato non come un singolo trigger, ma come una condizione capace di generare un carico ambientale complesso. All'aumento della temperatura possono infatti associarsi termoregolazione più impegnativa, modificazioni dell'idratazione e dell'osmolarità, alterazione della qualità del sonno, maggiore esposizione alla luce, variazioni dell'attività fisica e della routine quotidiana, cambiamenti dell'inquinamento atmosferico e modificazioni autonomiche. Si potrebbe pertanto ipotizzare una sequenza fisiopatologica nella quale: variabili climatiche e ambientali → carico omeostatico → integrazione ipotalamica e sensoriale → riduzione della soglia emicranica → facilitazione dell'attivazione trigeminovascolare → attacco.

In tale modello, le condizioni meteorologiche non sarebbero né necessarie né sufficienti a generare un attacco. Il loro effetto dipenderebbe dalla vulnerabilità biologica dell'individuo e dallo stato dinamico del sistema emicranico in quel determinato momento.

UN NUOVO FENOTIPO EMICRANICO?

La possibilità di identificare un *weather-sensitive migraine phenotype* rimane, allo stato attuale, un'ipotesi da verificare. Tuttavia, proprio la discrepanza tra risultati epidemiologici aggregati e associazioni osservabili a livello individuale suggerisce che la meteosensibilità possa rappresentare una dimensione fenotipica dell'emicrania finora insufficientemente caratterizzata.

In questa prospettiva, si propone di superare il modello lineare "evento meteorologico–attacco" a favore del concetto di carico ambientale (*environmental load*), nel quale temperatura, variazioni barometriche, umidità, esposizione luminosa, qualità dell'aria, alterazioni del sonno e stress idro-elettrolitico possono convergere nell'abbassamento della soglia individuale dell'attacco.

La combinazione futura di diari dell'emicrania, dati meteorologici geolocalizzati, parametri di esposizione ambientale e caratteristiche cliniche individuali potrebbe consentire di verificare questa ipotesi e, eventualmente, trasformare una delle osservazioni più antiche dei pazienti con emicrania in uno strumento di fenotipizzazione e medicina di precisione.

Bibliografia

1. Li S, Liu Q, Ma M, Fang J, He L. Association between weather conditions and migraine: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2025
2. Hoffmann J, Schirra T, Lo H, Neeb L, Reuter U, Martus P. The influence of weather on migraine – are migraine attacks predictable? Ann Clin Transl Neurol. 2015
3. Hoffmann J, Lo H, Neeb L, Martus P, Reuter U. Weather sensitivity in migraineurs. J Neurol. 201
4. Yang AC, Fuh JL, Huang NE, Shia BC, Wang SJ. Patients with migraine are right about their perception of temperature as a trigger: time series analysis of headache diary data. J Headache Pain. 2015;16:49.
5. Key FM, Abdul-Aziz MA, Mundry R, et al. Human local adaptation of the TRPM8 cold receptor along a latitudinal cline. PLoS Genet. 2018
6. Gavva NR, Sandrock R, Arnold GE, et al. Reduced TRPM8 expression underpins reduced migraine risk and attenuated cold pain sensation in humans. Sci Rep. 2019
7. Root S, Schwedt TJ. Hypothalamus as a conductor of the migraine prodrome: a narrative review. Headache. 2026;66
8. Kelbert J, Tobin JA. The Effect of Ambient Temperature on Migraine Disease: A Scoping Review. Brain Behav. 2025;15
9. Sebastianelli G, Atalar AÇ, Cetta I, et al. Insights from triggers and prodromal symptoms on how migraine attacks start: The threshold hypothesis. Cephalalgia. 2024;44

EVENTI
IL CONGRESSO REGIONALE DELLA SISC TOSCANA - PISA, 20 MAGGIO 2026



Fig. 1 – Una foto della Faculty

Si è svolto a Pisa il congresso regionale della SISC, organizzato dal coordinatore regionale Alessandro Napolitano (Massa) e Sara Gori (Pisa). Dopo i saluti delle autorità, Filippo Baldacci (Pisa) e Roberto Ceravolo (Pisa) hanno moderato gli interventi di Letizia Curto (Empoli) che ha presentato le nuove Linee Guida SISC/IHS per la terapia dell'emicrania, Francesca Parodi (Massa) che ha parlato su terapie anti CGRP dalle evidenze dagli studi real world, Gianluca Avino (Prato) che ha svolto una relazione su terapie mirate e pazienti trascurati ovvero il gap tra innovazione e utilizzo reale, Giulia Procopio (Pisa) che si è occupata di valutazione degli outcome delle terapie target nell'emicrania in funzione del genere con revisione della letteratura ed esperienza del Centro Cefalee di Pisa e Andrea Burgalassi (Firenze) che ha fatto il punto su emicrania in gravidanza e allattamento fra evidenze attuali e implicazioni cliniche. La seconda sessione, con moderatori Sara Gori (Pisa) e Graziano Memmini (Massa), ha visto Laura Papetti (Roma) fare un update sulle nuove terapie per le cefalee in età evolutiva e Alice Bonuccelli (Pisa) occuparsi di cefalee rare in età evolutiva, dalla "new daily persistent headache" alla "medication overuse headache". È seguita una tavola rotonda moderata da Sara Gori sulla realtà toscana sull'impiego delle terapie target nell'emicrania, aperta da Alessandro Napolitano che ha presentato i risultati di una survey regionale e proseguita con gli interventi per la Asl Nord Ovest di Maria Rosaria Maluccio (Pontedera) e Alessio Francesconi (Piombino), per la Asl Centro di Francesco de Cesaris (Firenze), Alessandra del Bene (Pistoia) e Alessandro Panconesi (Empoli) e per la Asl Sud Est di Alessandra Rufa (Siena) e Angelica Brazzi (Massa Marittima). Il pomeriggio Paolo Del Dotto (Lido di Camaiore) e Marco Vista (Lucca) hanno presentato Chiara Logi (Lido di Camaiore) che ha parlato di target therapies, potenziale ruolo nella cefalea a grappolo, Antonia De Chirico (Pisa) che si è occupata delle implicazioni fra emicrania e comorbidità cerebrovascolare, Sergio Pieri (Grosseto) che ha esaminato la target therapy sintomatica, Sonia Mazzucchi (Massa) che ha svolto la relazione sul doppio targeting OnabotulinumtoxinA ed anti CGRP, Francesca Vivaldi (Pisa) che ha esaminato appropriatezza prescrittiva e sostenibilità delle terapie specifiche dell'emicrania e Enrico Grassi (Prato) che ha fatto il punto su beyond CGRP, ovvero le nuove prospettive terapeutiche. A seguire il coordinatore ha presentato le attività passate e future della sezione regionale toscana SISC.

Alessandro Napolitano (Direttore UOC Neurologia Ospedale delle Apuane - Massa, Coordinatore SISC Toscana)

Francesco de Cesaris (Centro Cefalee e Farmacologia Clinica AOU Careggi - Firenze)

IL 40° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SISC DALLA TRADIZIONE ALL'INNOVAZIONE



Il 40° Congresso della Società Italiana per lo studio delle Cefalee chiuderà le celebrazioni del cinquantenario della SISC, introducendo temi attuali quali gli studi real life a sei anni dall'avvento delle terapie target, l'applicazione di metodi predittivi a supporto della clinica, quali gli algoritmi di intelligenza artificiale, la problematiche ancora irrisolte dell'emicrania refrattaria e delle forme rare e poco conosciute di cefalee primarie, i rapporti con il territorio, gli orizzonti ancora inesplorati delle diverse età della vita, dalla infanzia alla giovinezza fino alla senescenza.

Il congresso si arricchirà di temi dal contenuto storico umanistico e al tempo stesso tecnologico, a sostegno di una cultura traslazionale nell'ambito della quale le cefalee rappresentano un complesso dalle mille sfaccettature dove diverse esperienze e sensibilità possono trovare spunti per interessanti e utili contributi.

La cornice del barocco leccese e delle più antiche tradizioni salentine farà da sfondo al contesto moderno della sede congressuale, con una distribuzione di spazi utile alla massima condivisione dei contenuti e alla ampia espressione dei vivaci contributi dei giovani soci nelle diverse discipline.

Buon congresso

Marina de Tommaso – Presidente

Innocenzo Rainero – Presidente eletto

Franco Granella – Past President

UN VIAGGIO NEL PASSATO TRA STORIE E CULTURE DA SCOPRIRE

Adagiata tra i mari Adriatico e Ionio, **Lecce** rappresenta il cuore della penisola salentina. Nel suo tessuto urbanistico sopravvivono testimonianze di epoche e culture differenti.

In età romana, sotto il regno dell'imperatore Adriano (117-138 d.C.) sono stati realizzati l'Anfiteatro, il Teatro romano e la via di collegamento con il porto di San Cataldo mentre a partire dal II secolo d.C., col diffondersi del cristianesimo, si è andato affermando il culto di Sant'Oronzo**,** patrono della città.

Sotto la dominazione normanna, il conte Tancredi ha edificato la Chiesa dei Santi Niccolò e Cataldo e, a seguire, nel XVI secolo, Carlo V d'Asburgo ha dato vita al Rinascimento salentino dotando la città di un nuovo Castello, di una cinta muraria con potenti bastioni difensivi e di Porta Napoli, un imponente arco di trionfo eretto all'ingresso della strada per la capitale.

Nel corso del dominio spagnolo Lecce si afferma come un importante centro culturale e artistico. A cavallo tra il Cinquecento e il Seicento si assiste al fiorire del tipico quanto sublime **Barocco leccese**, reso possibile grazie alla facilità d'intaglio della pietra locale. Tra i monumenti simbolo di questa stagione ricordiamo La **Chiesa di Santa Croce**, considerata la massima espressione del Barocco cittadino; **Piazza del Duomo**, che racchiude il Duomo, il grandioso Campanile, il Palazzo Vescovile e il Seminario; **Piazza Sant'Oronzo**, con il Palazzo del Seggio (Sedile) e la **Colonna di Sant'Oronzo**, realizzata nel 1681 dall'architetto Giuseppe Zimbalo; in aggiunta, le Chiese di Sant'Irene, Santa Maria della Grazia e del Gesù.

Siete altresì invitati a degustare alcuni dei piatti tipici della tradizione gastronomica leccese, ispirata a una cucina povera, fatta di pasta fresca, prodotti di terra e di mare e dolci tipici. Immancabile il **pasticciotto leccese,** icona indiscussa della pasticceria salentina, consumato tradizionalmente a colazione, servito tiepido, accompagnato dal tipico caffè, con ghiaccio e latte di mandorla.

Di certo non mancherà Il calore dell'accoglienza da parte di gente ospitale, che vi farà sentire come a casa, rendendo unica e indimenticabile la vostra permanenza.

Benvenuti a Lecce

SISC **Giornale** *delle* **Cefalee**

ANNO XXII • N. 2 Novembre • GIORNALE TRIMESTRALE.
Autorizzazione n. 10/05 del Tribunale di Perugia del 1/4/2005
Direttore Responsabile: Francesco De Cesaris
Direttore Scientifico: Domenico Cassano
Storia della Medicina: Giorgio Zanchin
Medicina di genere: Marina de Tommaso
Social media: Edoardo Mampreso
Sezioni Regionali: Maria Pia Prudenzano

Membri: Gianluca Coppola, Antonello D'Attoma, Luigi Francesco Iannone, Agnese Onofri, Vincenzo Raieli, Gabriele Sebastianelli, Marcello Silvestro, Marco Trucco
Progetto Grafico: MediaEnter

PER SOSTENERE LA RICERCA DELLA SOCIETÀ È POSSIBILE EFFETTUARE UNA DONAZIONE ONLINE www.sisc.it (clicca La Società – Raccolta Fondi).