



Giornale delle Cefalee

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

Anno XV • N. 1 • Aprile 2019

SOMMARIO

1 EDITORIALE
Carlo Lisotto

3 La sindrome metabolica:
comorbidità con l'emicrania
Cherubino Di Lorenzo

4 Stimolazione Magnetica Transcranica
ripetitiva ad alta frequenza nel
trattamento dell'emicrania cronica
e cefalea da uso eccessivo di farmaci
Antonio Granato, Paolo Manganotti

5 Fuori dal Prisma, per un sapere condiviso
Domenico Cassano

EDITORIALE

Terapia preventiva dell'emicrania con anticorpi monoclonali anti-CGRP: è scattata l'ora X

Carlo Lisotto

Centro Cefalee, Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale", Pordenone

Il 12 dicembre 2018 è stata pubblicata in Gazzetta Ufficiale l'approvazione per l'utilizzo clinico di Erenumab (Aimovig) nella prevenzione dell'emicrania. In attesa di conoscere i criteri di prescrivibilità e la data in cui sarà possibile avviare il trattamento con rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale, alcuni Centri SISC in Italia hanno già iniziato a trattare alcuni pazienti tramite campionatura del farmaco, dopo accordi tra Farmacie delle Aziende Ospedaliere e l'Azienda produttrice. I primi dati appaiono estremamente promettenti, superiori alle già elevate aspettative (giudizio personale), in alcuni casi entusiasmanti.

È pertanto lecito affermare che nel 2019 scatta "l'ora X" per l'introduzione nell'armamentario terapeutico di farmaci così innovativi e rivoluzionari nel trattamento di profilassi dell'emicrania. In questo editoriale vengono illustrati i lavori clinici finora pubblicati (early online) nel 2019 riguardanti tali nuove terapie, di importanza capitale per l'attività di tutti noi clinici, impegnati a trattare il disturbo in assoluto più disabilitante, almeno nei soggetti di età inferiore a 50 anni.

1. Overeem LH, Neeb L, Reuter U. Erenumab for episodic migraine prophylaxis. Expert Rev Neurother. 2019 Jan 7:1-7.

doi: 10.1080/14737175.2019.1565996.

Sono stati valutati in questa review gli studi di fase 2 e di fase 3 condotti con erenumab 70 mg e 140 mg nella prevenzione dell'emicrania episodica. Tutti gli obiettivi, quello primario (riduzione dei giorni di emicrania al mese) e quelli secondari, sono stati raggiunti nei diversi trials sia con la dose di 70 mg che con quella di 140 mg.

La differenza verso placebo è stata significativa con entrambe le dosi, con valutazioni a 3 e a 6 mesi dall'inizio del trattamento. La differenza è apparsa evidente già dopo una settimana di trattamento. In circa il 50% dei pazienti trattati si è verificata una riduzione di $\geq 50\%$ dei giorni di emicrania al mese, con conseguente significativo miglioramento della qualità di vita. Hanno risposto al trattamento anche soggetti in cui le precedenti terapie preventive avevano fallito. La bassa quota di pazienti "dropout" nei diversi studi testimonia l'ottima tollerabilità del farmaco. Tra i trials di fase 3 sono stati valutati gli studi ARISE (con impiego di erenumab 70 mg) e STRIVE (utilizzo di erenumab 70 e 140 mg) ed è stato inoltre analizzato lo studio di fase 3b LIBERTY. In quest'ultimo trial sono stati trattati con erenumab 140 mg per 3 mesi 246 pazienti che non avevano risposto ad almeno 2 (beta-bloccanti e topiramato) e fino a 4 trattamenti preventivi precedentemente assunti.

Circa 25% dei pazienti non avevano risposto a 4 terapie, mentre in 37% dei soggetti 3 terapie si erano dimostrate inefficaci. Nello studio LIBERTY la risposta al placebo si è rivelata marcatamente inferiore rispetto a quella riscontrata negli altri trials condotti con erenumab e con gli altri anticorpi monoclonali anti-CGRP. Tale bassa risposta è da correlarsi alle scarse aspettative dei pazienti, a causa dei precedenti fallimenti terapeutici. L'obiettivo primario è consistito nella riduzione di $\geq 50\%$ dei giorni di emicrania al mese. L'obiettivo è stato raggiunto nel 30,7% dei pazienti verso 17% con placebo ($p=0,002$). La fase di 9 mesi in aperto si è da poco conclusa.

Erenumab è stato approvato per la prevenzione dell'emicrania in Europa e in USA in pazienti con più di 4 giorni di emicrania al mese. Per acquisire

la più adeguata esperienza con erenumab nella pratica clinica, gli autori raccomandano l'utilizzo del farmaco in primis in pazienti con emicrania episodica che non abbiano risposto a 2 trattamenti preventivi raccomandati (assunti a dosi adeguate per congrui periodi) dalle Linee Guida internazionali o che non abbiano tollerato o presentino controindicazioni ai trattamenti stessi.

2. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology. 2018 Dec 11;91(24):e2211-e2221.

doi: 10.1212/WNL.0000000000006640.

Sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di impiego di galcanezumab, anticorpo monoclonale anti-peptide CGRP, nel trattamento preventivo dell'emicrania cronica. Lo studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo è stato denominato REGAIN. Il trial è stato condotto in doppio cieco per 3 mesi, con una successiva estensione di 9 mesi in aperto.

Sono stati trattati 1113 pazienti, di cui 558 con placebo, 278 con galcanezumab 120 mg (dopo una prima dose di carico di 240 mg) e 277 con galcanezumab 240 mg; è stata praticata una iniezione sottocutanea al mese. L'obiettivo primario dello studio è consistito nella riduzione dei giorni di emicrania al mese durante i 3 mesi di trattamento in doppio cieco. Al basale il numero medio di giorni di emicrania al mese per l'intera popolazione in studio era 19,4. Entrambe le dosi di galcanezumab hanno determinato un significativo miglioramento clinico rispetto al placebo. La riduzione dei giorni di emicrania è stata di -2,7 con placebo, -4,8 con galcanezumab

120 mg e -4,6 con galcanezumab 240 mg (per entrambe le dosi verso placebo $p < 0,001$, nessuna differenza tra le due dosi).

La riduzione verso placebo è risultata significativa già al primo mese e si è mantenuta tale anche dopo la seconda e la terza iniezione mensile. Più in dettaglio, la riduzione di $\geq 50\%$ dei giorni di emicrania al mese è stata ottenuta nel 15,4% dei pazienti trattati con placebo, nel 27,6% con galcanezumab 120 mg e nel 27,5% con galcanezumab 240 mg.

La riduzione di $\geq 75\%$ si è verificata rispettivamente nel 4,5% con placebo, 7,0% con 120 mg ($p = 0,05$) e 8,8% con 240 ($p < 0,001$). I super-responders (riduzione del 100% dei giorni di cefalea) sono stati 0,5% con placebo, 0,7% con 120 mg e 1,3% con 240 mg (non significativo per entrambe le dosi). Per quanto concerne sicurezza e tollerabilità, non è stata rilevata alcuna differenza tra placebo e galcanezumab. È stata in realtà notata con la dose di 240 mg un'incidenza più elevata di reazioni cutanee sul sito di iniezione, in particolare eritema e prurito.

3. Silberstein SD, Rapoport AM, Loupe PS, Aycardi E, McDonald M, Yang R, Bigal ME. The Effect of Beginning Treatment With Fremanezumab on Headache and Associated Symptoms in the Randomized Phase 2 Study of High Frequency Episodic Migraine: Post-Hoc Analyses on the First 3 Weeks of Treatment. Headache. 2018 Nov 18. doi: 10.1111/head.13446.

È stata valutata l'efficacia di fremanezumab, anticorpo monoclonale anti-peptide CGRP, nelle prime tre settimane di trattamento in pazienti con emicrania episodica ad alta frequenza (8-14 giorni di cefalea al mese). Il presente lavoro è consistito in una analisi post-hoc di uno studio di fase 2 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto da gennaio 2014 a gennaio 2015.

I soggetti sono stati sottoposti ad una iniezione ogni 28 giorni per 3 mesi. Sono stati studiati 297 pazienti, di cui 104 sono stati trattati con placebo, 96 con fremanezumab 225 mg e 97 con fremanezumab 675 mg. L'obiettivo primario dello studio è stato la riduzione dei giorni di emicrania al mese al terzo mese di trattamento. In confronto al placebo, entrambe le dosi del farmaco hanno raggiunto l'obiettivo primario in modo statisticamente significativo. In questa analisi post-hoc è stata valutata l'efficacia del trattamento con le due dosi del farmaco nelle prime 3 settimane di terapia.

Oltre alla riduzione dei giorni di emicrania, sono stati valutati anche i sintomi associati alla cefalea e il consumo di farmaci sintomatici. Dopo 7 giorni dall'iniezione del farmaco la riduzione dei giorni di emicrania è stata significativa ($p < 0,0001$) con entrambe le dosi di farmaco, rispettivamente -0,93 con 225 mg e -1,02 con 675 mg. Il miglioramento si è mantenuto in modo significativo anche nella seconda settimana (rispettivamente -0,76 e -0,79, $p < 0,001$) e nella terza settimana dopo la somministrazione del farmaco (rispettivamente -0,64 e -0,97, $p = 0,0003$). Analogamente è stata notata nella prima settimana, mantenuta anche nelle due settimane successive di terapia, la

significativa riduzione dei sintomi associati, quali nausea, vomito, fotofobia e fonofobia.

La riduzione del numero di farmaci sintomatici nella prima settimana è stata di -1,02 con 225 mg e di -1,06 con 675 mg (in entrambi i casi $p < 0,0001$). Nella seconda settimana -1,01 e -0,90 ($p < 0,0001$) e nella terza -0,91 ($p < 0,0001$) e -0,83 ($p = 0,0002$). In conclusione, l'efficacia preventiva di fremanezumab è risultata rapida, determinando una significativa riduzione dei giorni di emicrania, dei sintomi associati e del numero di farmaci sintomatici già dopo 7 giorni dall'iniezione del farmaco, confermata anche dopo la seconda e la terza settimana dopo il trattamento.

4. Tepper SJ. Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: Update on a Previous Review After the American Headache Society 60th Scientific Meeting, San Francisco, June 2018. Headache. 2018 Nov;58 Suppl 3:276-290. doi: 10.1111/head.13417.

In questo articolo di aggiornamento, vengono illustrati i nuovi dati sui gepanti e sugli anticorpi monoclonali anti-CGRP, presentati in occasione del LX Congresso dell'American Headache Society, tenutosi a San Francisco in giugno 2018. L'impiego quotidiano di atogepant nella prevenzione dell'emicrania episodica si è rivelato efficace in uno studio di fase 2, senza alcuna evidenza di epatotossicità. Verrà studiato in un trial analogo anche rimegepant. Gli studi di fase 3 sull'impiego di ubrogepant e di rimegepant in acuto sono stati presentati come abstract. L'efficacia di erenumab nell'emicrania cronica appare sovrapponibile nei soggetti con e senza uso eccessivo di farmaci.

Sia erenumab che fremanezumab possono determinare la conversione da emicrania cronica a emicrania episodica. Studi in aperto sembrano indicare che erenumab possa determinare nel tempo la conversione da un uso eccessivo a un uso non eccessivo di farmaci. Tutti gli studi finora condotti con gli anticorpi anti-CGRP hanno dimostrato piena sicurezza di impiego e tollerabilità sovrapponibile a quelle del placebo.

Il periodo di osservazione è stato di 3 anni in aperto con erenumab, 6-12 mesi in aperto con fremanezumab, 6 mesi in studi randomizzati con galcanezumab e un anno di studi randomizzati con eptinezumab. In tali studi (un anno con erenumab) il miglioramento in soggetti con emicrania episodica è apparso progressivamente crescente nel tempo.

Per erenumab e per i gepanti BHV-3500 e rimegepant è stata dimostrata l'assenza di vasocostrizione in test effettuati in arterie isolate in vitro. Galcanezumab si è rivelato efficace nella prevenzione della cefalea a grappolo episodica ma inefficace, analogamente a fremanezumab nel trattamento della cefalea a grappolo cronica.

Erenumab si è dimostrato efficace in uno studio prospettico controllato verso placebo in pazienti che non avevano risposto a plurimi precedenti trattamenti preventivi. Fremanezumab ha determinato un beneficio clinico in pazienti che non avevano avuto una significativa risposta a precedenti terapie con topiramato e tossina botulinica.

7. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, Martelletti P. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. J Headache Pain. 2019 Jan 16;20(1):6.

doi: 10.1186/s10194-018-0955-y.

Di questo studio molto esteso, esaustivo ed estremamente rigoroso, pubblicato da parte dell'European Headache Federation, vengono elencate le raccomandazioni basate sull'opinione di esperti.

1. Quando instaurare la terapia con anticorpi monoclonali anti-CGRP? In pazienti con emicrania episodica e cronica che non abbiano risposto ad almeno due dei trattamenti disponibili o che non possano impiegare altri trattamenti a causa di comorbidità, effetti collaterali o scarsa aderenza.

2. Come impiegare gli altri trattamenti preventivi in caso di terapia con anticorpi monoclonali (AM)? In pazienti con emicrania episodica i trattamenti preventivi orali vanno sospesi prima di iniziare la terapia con AM, eccetto che nei soggetti con una storia precedente di emicrania cronica. In tal caso la terapia con AM può essere associata a quella in corso, rivalutando successivamente la possibile sospensione della terapia preventiva orale precedentemente assunta.

Nei soggetti con emicrania cronica già in trattamento con una terapia orale con risposta inadeguata, si consiglia di associare la terapia con AM con quella già in corso, rivalutando successivamente la sua possibile sospensione. In pazienti con emicrania cronica in trattamento con tossina botulinica senza significativo beneficio, si consiglia di sospendere tale terapia prima di iniziare il trattamento con AM.

Nei pazienti affetti da emicrania cronica già in terapia con AM e che si ritiene possano beneficiare di un ulteriore trattamento preventivo, si consiglia di associare farmaci per via orale.

3. Quando sospendere la terapia con AM? Nei pazienti con emicrania episodica e con emicrania cronica la sospensione della terapia può essere presa in considerazione dopo 6-12 mesi di trattamento.

4. Come trattare con AM i pazienti con emicrania cronica e uso eccessivo di farmaci? Il trattamento con AM va instaurato prima o dopo la sospensione dei farmaci sintomatici abusati.

5. Quali pazienti emicranici non vanno trattati con AM? Donne in corso di gravidanza o allattamento, pazienti con abuso di alcool o di droghe, pazienti con patologie cardio- e cerebro-vascolari, soggetti con gravi disturbi mentali.

6. Si dovrebbe monitorare nel tempo il possibile sviluppo di anticorpi leganti e/o neutralizzanti verso gli AM? Si ritiene che i test laboratoristici per evidenziare la presenza di anticorpi leganti e/o neutralizzanti non debbano essere eseguiti nella pratica clinica. Il ruolo dello sviluppo di anticorpi anti-AM può essere chiarito e definito solo da ulteriori studi futuri.

LA SINDROME METABOLICA: COMORBIDITÀ CON L'EMICRANIA

Cherubino Di Lorenzo

IRCCS - Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano

La sindrome metabolica (SiMe) viene definita come un insieme di segni e sintomi la cui contemporanea presenza aumenta il rischio di sviluppare il diabete mellito o accidenti cerebro-cardiovascolari (CCV). La SiMe, veniva definita in passato anche "Sindrome X" per la sua complessa fisiopatologia, include l'iperglicemia, l'ipertensione arteriosa (HP), la dislipidemia e l'obesità centrale (tipicamente quella androide, caratterizzata da grande accumulo di grasso viscerale). Sebbene il meccanismo di base di tale sindrome sia in parte misterioso, il suo *primum movens* sembrerebbe essere l'insulino-resistenza (IR). Infatti, i soggetti insulinoresistenti in fasi precoci di tale condizione sono caratterizzati da valori circolatori di insulina maggiori rispetto ai sani: a ciò si correlerebbe una maggior tendenza alla diatesi infiammatoria (a sua volta, favorente il danno endoteliale e della tonaca media, con il conseguente sviluppo di HP) e alle ipoglicemie tardive (quando i livelli di insulina escretta vincono la resistenza periferica e il glucosio entra massivamente nelle cellule), portando quindi ad avere attacchi di fame e all'incremento ponderale. Un trattamento precoce dei fattori di rischio può migliorare la IR, bloccare la progressione della SiMe, e quindi portare a ridurre i fattori di rischio per le CCV^[1].

Diversi autori in molti studi epidemiologici hanno evidenziato la stretta correlazione tra CCV ed emicrania: i soggetti emicranici (principalmente quelli con aura) hanno non solo una maggiore incidenza di CCV in tutte le fasce d'età e per entrambi i generi, ma anche maggiori fattori di rischio di tipo metabolico^[2,3]. In particolare, i soggetti con emicrania con aura (MA) hanno maggiore rischio di sviluppare la SiMe rispetto ai soggetti sani (OR 3.45; 95% CI: 1.63-7.29), manifestando minori valori di colesterolo HDL (OR 2.26; 95% CI: 1.08-4.74) e maggiori livelli di glicemia (OR 2.77; 95% CI: 1.30-5.88), inoltre manifestano più spesso obesità viscerale (OR 2.03; 95% CI: 1.07-3.86). Tuttavia, nella pratica clinica non è invalsa la ricerca di tali fattori di rischio nei pazienti MA al fine di prevenire lo sviluppo di SiMe e CCV^[4].

Andando ad analizzare nel dettaglio le singole componenti della sindrome metabolica, per ciascuna di esse si osservano anomalie specifiche nei soggetti emicranici.

Alterazione del metabolismo glucidico

Ormai numerosi studi hanno evidenziato le anomalie del metabolismo insulinico nei pazienti emicranici. In particolare, il picco insulinemico dei soggetti emicranici è spesso maggiore e più tardivo rispetto ai controlli (evidenziando con ciò proprio la sussistenza di una IR, documentabile pure con ulteriori algoritmi di calcolo); a ciò corrispondono valori glicemici significativamente maggiori rispetto ai soggetti sani^[5]. È da notare che tale anomalia è stata confermata pure in altri studi, ma la IR sembrerebbe essere specifica per i soggetti emicranici, non essendo stata osservata in pazienti affetti da altri tipi di cefalea^[6]. Come conseguenza di tale osservazione, è stato provato con successo l'utilizzo di acido alfaipoico (ALA) nei pazienti con emicrania comorbida a IR, avendo l'ALA già mostrato di migliorare l'IR nei soggetti prediabetici^[7].

Volendo inquadrare l'IR in senso un po' più lato, è da notare come le adipochine (proteine secrete dal tessuto adiposo che con un meccanismo simil-ormonale controllano l'appetito, ma sono predisponenti verso

l'IR, l'obesità e l'infiammazione) possano essere dei mediatori coinvolti nella fisiopatologia delle crisi emicraniche, tanto da poter essere considerate quali nuovi biomarker emicranici, o potenziali target farmacologici^[8]. Tra le adipochine, è stato osservato che l'adiponectina, la leptina, e la resistina risultano essere aumentate negli emicranici cronici, anche normopeso, lasciando intendere che l'alterata secrezione non sia secondaria ad un'alterazione metabolica, ma primitiva (alterato signaling)^[9].

Ipertensione arteriosa

Tra tutte le componenti della sindrome metabolica, senz'altro l'HP rappresenta una delle maggiori preoccupazioni del paziente emicranico, essendo diffusa nella popolazione generale la convinzione che la cefalea sia un sintomo tipico di HP. Spesso, lo stato di agitazione del paziente durante l'attacco emicranico, il discomfort per il dolore e la convinzione che la cefalea sia dovuta ad un rialzo pressorio, portano effettivamente ad un innalzamento transitorio dei valori della pressione arteriosa, inducendo il paziente a sovrastimare il reale impatto della patologia. In generale, tuttavia, il link tra emicrania e HP è noto da tempo e ben studiato, essendo stato riconosciuto pure come potenziale fattore di cronicizzazione dell'emicrania^[10]. Se l'emicrania può essere peggiorata dall'HP a tal punto da diventare cronica, è vero anche il contrario: l'emicrania, in particolari condizioni di stress metabolico, può indurre una maggior probabilità di sviluppare l'HP. È il caso della gravidanza, durante la quale il 9% delle donne emicraniche può sviluppare l'ipertensione, contro il 3% delle donne non emicraniche (OR 2.85; 95% CI: 1.40-5.81)^[11]. L'associazione tra emicrania e HP è dovuta a basi fisiopatologiche condivise che chiamano in causa il ruolo dell'ossido nitrico^[12,13] e del sistema renina-angiotensina^[14] e della comune disfunzione del sistema vegetativo riscontrabile in soggetti ipertesi ed emicranici^[15,16], sebbene non sia chiaro se l'emicrania sia causa o effetto di tale disfunzione autonoma. Infatti, farmaci antipertensivi possono migliorare il quadro emicranico (inducendo in tal caso un secondario miglioramento dell'iperattività vegetativa)^[17], ma altrettanto può fare la neurostimolazione periferica del nervo vago (in cui la modulazione di un'eventuale disfunzione vegetativa porta al miglioramento dell'emicrania)^[18].

Dislipidemia

L'associazione tra dislipidemia ed emicrania è meno intuitiva rispetto alle altre, dai meccanismi fisiopatologici più oscuri (se non chiamando in causa proprio la IR), ma sicuramente degna di interesse. Come abbiamo già avuto modo di dire, delle anomalie del metabolismo lipidico nei soggetti emicranici sono state evidenziate in studi epidemiologici, soprattutto a carico del colesterolo^[3,4]. Addirittura, sebbene l'emicrania non sembrerebbe associarsi ad una maggiore incidenza di aterosclerosi^[19], un profilo lipidico di tipo aterogenico (con elevazione dei valori di colesterolo LDL e di tipo LDL ossidato, sebbene in assenza di elevazione dei parametri infiammatori) è stato osservato in soggetti emicranici normopeso, indipendentemente dalla presenza dell'aura^[20]. Tale tipo di associazione è anche stato evidenziato in popolazioni particolarmente esposte allo stress metabolico, come le donne in gravidanza e gli anziani. Nel primo caso, si è visto che

le gravide emicraniche avevano maggiore probabilità di avere elevati valori di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, e di obesità associata a dislipidemia^[21]. Nella popolazione anziana, è stata osservata un'associazione tra la presenza di emicrania con aura ed elevati valori di colesterolo o trigliceridi; l'associazione era assente per le altre forme di cefalea^[22]. Oltre che una maggiore associazione tra la dislipidemia e la diagnosi di emicrania, è stata messa in evidenza pure un'associazione dei valori di colesterolo totale e LDL con frequenza e severità dell'emicrania, osservando addirittura una riduzione dei valori del quadro lipidico successivo al miglioramento della cefalea per mezzo della terapia di profilassi^[23].

Obesità

Il legame tra emicrania e peso corporeo è ampiamente vagliato da molti anni, con diversi studi osservazionali. Sebbene il peso e l'indice di massa corporea (BMI, misura da esso derivato secondo la formula peso/altezza in metri²) non dicano tutto sulla reale composizione corporea (un bodybuilder e un obeso potrebbero avere lo stesso BMI, con una composizione corporea molto diversa), e tenendo presente che la massa magra sembrerebbe esercitare un'azione protettiva sull'emicrania^[24], è stata comunque evidenziata una relazione tra BMI ed emicrania. Infatti, l'obesità (BMI>30) nella sola popolazione femminile, e il sottopeso (BMI<18.5) sono associati al rischio di avere l'emicrania, mentre la forma cronica è associata in entrambi i generi sia al sovrappeso (BMI>25) che all'obesità^[25]. Inoltre, al progressivo aumento di peso aumenta la frequenza degli attacchi di emicrania (ma non intensità e durata)^[26]. Tale condizione è nota pure nella popolazione pediatrica, così come è stato osservato che un intervento volto a normalizzare il peso comprensivo di educazione dietetica, attività fisica e terapia comportamentale porta ad una riduzione della frequenza delle crisi di cefalea^[27]. A riprova dello stretto legame tra BMI e frequenza degli attacchi emicranici, ci sono ben 5 studi condotti sui pazienti emicranici obesi sottoposti a chirurgia bariatrica che hanno riportato un miglioramento della cefalea in progressione con il calo ponderale post-chirurgico. Proprio la forte spinta da parte dei chirurghi a sottoporre ad intervento bariatrico i soggetti emicranici obesi ha indotto gli esperti del settore a prendere posizione sull'argomento nel tentativo di evidenziare tutte le criticità di un approccio così drastico e irreversibile^[28]. Il meccanismo per cui l'obesità sia un fattore di aggravamento della cefalea è abbastanza complesso e chiama in causa diversi fenomeni biologici.

1. I trigger metabolici (la IR con la conseguente tendenza a far aumentare la massa grassa) e i neuropeptidi regolatori l'appetito che sembrerebbero avere anch'essi un'azione trigger sull'emicrania.
2. A causa dell'infiammazione di basso grado presente nei pazienti obesi, avviene il rilascio di citochine infiammatorie (tra cui il CGRP) e adipochine aventi un effetto infiammatorio pure loro.
3. Alterazione di processi neuronali, quali fenomeni di sensitizzazione centrale e aumentato tono del sistema simpatico.
4. Concomitanza di altre condizioni comorbide ad entrambi i disturbi, come depressione, apnee notturne, ecc).

Tutte queste attività concorrono a far peggiorare / cronicizzare la cefalea nel paziente sovrappeso/obeso [29], oltre a determinare un peggioramento degli altri fattori di rischio metabolici citati in precedenza. Sotto questo punto di vista, non va sottovalutato il ruolo di molte terapie di profilassi antiemicraniche che potrebbero condurre ad un sovrappeso o un'obesità iatrogena, che a loro volta – in una sorta di “paradosso terapeutico” – potrebbero agevolare l'insorgenza della sindrome metabolica in soggetti particolarmente predisposti, aggravando a sua volta l'emicrania. È il caso, ad esempio di amitriptilina e flunarizina che potrebbero condurre ad un aumento dei valori circolanti di insulina, leptina, peptide C [30] e un aumentato rilascio di peptidi ipotalamici orexinici [31].

Conclusioni

L'aumentato rischio CCV nei soggetti emicranici pare chiamare in causa la SiMe, a sua volta dipendente dalla IR. Ciò suggerisce che l'emicrania possa essere considerata alla stregua di un precursore giovanile della sindrome metabolica.

Bibliografia

- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-7.
- Bigal ME. Migraine and cardiovascular disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(1):122-9
- Winsvold BS, Sandven I, Hagen K, Linde M, Midthjell K, Zwart JA. Migraine, headache and development of metabolic syndrome: an 11-year follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Pain.* 2013;154(8):1305-11.
- Streel S, Donneau AF, Dardenne N, Hoge A, Albert A, Schoenen J,

- Guillaume M. Screening for the metabolic syndrome in subjects with migraine. *Cephalalgia.* 2017;37(12):1180-1188.
- Rainero I, Limone P, Ferrero M, Valfrè W, Pelissetto C, Rubino E, Gentile S, Lo Giudice R, Pinessi L. Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine. *Cephalalgia.* 2005;25(8):593-7.
- Cavestro C, Rosatello A, Micca G, Ravotto M, Marino MP, Asteggiano G, Beghi E. Insulin metabolism is altered in migraineurs: a new pathogenic mechanism for migraine? *Headache.* 2007;47(10):1436-42.
- Cavestro C, Bedogni G, Molinari F, Mandrino S, Rota E, Frigeri MC. Alpha-Lipoic Acid Shows Promise to Improve Migraine in Patients with Insulin Resistance: A 6-Month Exploratory Study. *J Med Food.* 2018;21(3):269-73.
- Peterlin BL, Sacco S, Bernecker C, et al. Adipokines and migraine: A systematic review. *Headache* 2016; 56: 622-644.
- Rubino E, Vacca A, Govone F, Gai A, Boschi S, Zucca M, De Martino P, Gentile S, Pinessi L, Rainero I. Investigating the role of adipokines in chronic migraine. *Cephalalgia.* 2017;37(11):1067-73.
- Finocchi C, Sassos D. Headache and arterial hypertension. *Neurol Sci.* 2017;38(Suppl 1):67-72.
- Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, D'Amico R, Marozio L, Bertozzi L, Ornati A, Benedetto C. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia.* 2009;29(3):286-92.
- Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther.* 2008;20:157-171.
- Hermann M, Flammer A, Lüscher TF. Nitric oxide in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8(Suppl 4):17-29.
- Ripa P, Ornello R, Pistoia F, Carolei A, Sacco S. The renin-angiotensin system: a possible contributor to migraine pathogenesis and prophylaxis. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(9):1043-55.
- Palatini P, Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2009;11:199-205.
- Matei D, Constantinescu V, Corciova C, Ignat B, Matei R, Popescu CD. Autonomic impairment in patients with migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:3922-27
- Loder E, Rizzoli P. Pharmacologic Prevention of Migraine: A Narrative Review of the State of the Art in 2018. *Headache.* 2018;58 Suppl 3:218-29.
- Tassorelli C, Grazi L, de Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, Dorlas S, Geppetti P, Ambrosini A, Sarchielli P, Liebler E, Barbanti P; PRESTO Study Group. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology.* 2018 Jul 24;91(4):e364-e373

- Stam AH, Weller CM, Janssens AC, Aulchenko YS, Oostra BA, Frants RR, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, van Duijn CM, Terwindt GM. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. *Cephalalgia.* 2013;33(4):228-35.
- Gruber HJ, Bernecker C, Pailer S, Lechner A, Horejsi R, Möller R, Fazekas F, Truschnig-Wilders M. Lipid profile in normal weight migraineurs - evidence for cardiovascular risk. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):419-25.
- Gelaye B, Larrabure-Torrealva GT, Qiu C, Luque-Fernandez MA, Peterlin BL, Sanchez SE, Williams MA. Fasting lipid and lipoproteins concentrations in pregnant women with a history of migraine. *Headache.* 2015;55(5):646-57.
- Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Associations between lipid levels and migraine: cross-sectional analysis in the epidemiology of vascular ageing study. *Cephalalgia.* 2011;31(14):1459-65.
- Tana C, Santilli F, Martelletti P, di Vincenzo A, Cipollone F, Davi G, Giamberardino MA. Correlation between Migraine Severity and Cholesterol Levels. *Pain Pract.* 2015;15(7):662-70.
- Jahromi SR, Abolhasani M, Meysamie A, Togha M. The effect of body fat mass and fat free mass on migraine headache. *Iran J Neurol.* 2013;12(1):23-7.
- Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Degan D, Tiseo C, Carolei A, Sacco S. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Headache Pain.* 2015;16:27.
- Huang Q, Liang X, Wang S, Mu X. Association between Body Mass Index and Migraine: A Survey of Adult Population in China. *Behav Neurol.* 2018;2018:6585734.
- Verrotti A, Agostinelli S, D'Egidio C, Di Fonzo A, Carotenuto M, Parisi P, Esposito M, Tozzi E, Belcastro V, Mohn A, Battistella PA. Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents. *Eur J Neurol.* 2013;20(2):394-7.
- Peterlin BL. Bariatric surgery in obese migraineurs: mounting evidence but important questions remain. *Cephalalgia.* 2011;31(13):1333-5.
- Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, Goadsby PJ. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology.* 2007;68(21):1851-61.
- Berlgen MS, Bulut S, Gonen M, Tekatas A, Dag E, Mungen B. Comparison of the effects of amitriptyline and flunarizine on weight gain and serum leptin, C peptide and insulin levels when used as migraine preventive treatment. *Cephalalgia.* 2005;25(11):1048-53.
- Caproni S, Corbelli I, Pini LA, Cupini ML, Calabresi P, Sarchielli P. Migraine preventive drug-induced weight gain may be mediated by effects on hypothalamic peptides: the results of a pilot study. *Cephalalgia.* 2011;31(5):543-9.

STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA RIPETITIVA AD ALTA FREQUENZA NEL TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA CRONICA E CEFALEA DA USO ECCESSIVO DI FARMACI

Antonio Granato, Paolo Manganotti

Clinica Neurologica, Centro Cefalee, Dipartimento ad Attività Integrata di Neuroscienze, Riabilitazione, Ortopedia e Medicina del Lavoro, Trieste

L'emicrania cronica (EC) è una cefalea che si presenta per ≥15 giorni al mese da più di 3 mesi con caratteristiche emicraniche in almeno 8 giorni al mese^[1] ed è spesso associata a cefalea da uso eccessivo di farmaci (MOH)^[2]. La brusca sospensione del farmaco abusato, associata al counseling, al trattamento della cefalea rebound e ad una profilassi, è l'opzione terapeutica più efficace, tuttavia è spesso associata ad un temporaneo peggioramento del dolore, anche per diverse settimane, e talora a recidive a breve termine^[3].

La stimolazione magnetica transcranica (TMS) è una tecnica di neurostimolazione che consiste in una stimolazione cerebrale non dolorosa attraverso l'applicazione di campi magnetici sullo scalpo che generano flussi di corrente elettrica che inducono potenziali d'azione nei neuroni corticali. Se la stimolazione è effettuata con impulsi ripetitivi ad alta frequenza (hf-rTMS) determina effetti di plasticità neuronale di tipo eccitatorio che permangono per lungo tempo dopo la stimolazione. La hf-rTMS esercita una funzione antinocicettiva attraverso la modulazione dell'eccitabilità corticale in specifiche aree corticali (cingolo anteriore, insula, corteccia somatosensoriale primaria e secondaria) e sottocorticali (talamo, grigio periacquiduttale e aree rostrali ventromidollari). In particolare, la corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC) sinistra è stata identificata come un'importante area di controllo della trasmissione antinocicettiva.

La TMS ripetitiva è stata studiata come trattamento di profilassi nei pazienti affetti da emicrania cronica, tuttavia i trials hanno significative differenze metodologiche (sede di stimolazione, tipo di coil, numero di sessione, frequenza di stimolazioni, numero di impulsi) che ne rendono difficoltoso il confronto diretto. La European Headache Federation segnala che la TMS ripetitiva sembra potenzialmente essere efficace nell'EC, tuttavia non si possono trarre conclusioni definitive in relazione ai pochi studi con casistica limitata^[4]. Due successive metanalisi concludono, al contrario, che non sono risultate differenze significative tra il trattamento con TMS e la stimolazione sham^[5,6]. È stato recentemente pubblicato uno studio prospettico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, sulla Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva ad alta frequenza (hf-rTMS) nel trattamento di pazienti affetti da emicrania cronica e cefalea da uso eccessivo di farmaci^[7].

Lo scopo dello studio era di valutare l'efficacia della hf-rTMS sulla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) sinistra associata al counseling di disassuefazione da analgesici, e di confrontare i risultati con quelli correlati al solo trattamento di counseling, ipotizzando un migliore outcome nel gruppo di pazienti con trattamento combinato, a supporto dell'efficacia della hf-rTMS nel trattamento dell'EC e MOH.

Sono stati arruolati soggetti di età compresa tra 18 e 65 anni affetti da EC e MOH. Tutti i pazienti

erano liberi da profilassi o stavano assumendo un trattamento profilattico da più di 3 mesi. Hanno compilato un diario della cefalea per 30 giorni (baseline), e successivamente sono stati inseriti con randomizzazione 1:1, in doppio cieco, in due gruppi paralleli per trattamento con hf-rTMS o stimolazione sham (figura 1).

La stimolazione con hf-rTMS era effettuata sulla DLPFC sinistra e consisteva in 10 sessioni di stimolazioni per cinque giorni consecutivi a settimana, per due settimane consecutive. In ciascuna sessione erano erogati 10 treni della durata di 2 secondi, separati da una pausa di 30 secondi, con frequenza di 20 Hz e intensità 100% della soglia motoria.

Per il gruppo con la stimolazione sham, è stato utilizzato un coil a forma di otto ed uno stimolatore fittizio con lo stesso aspetto di quello attivo, che era in grado di indurre la stessa sensazione vibratoria sulla cute ma non una stimolazione reale della corteccia cerebrale. Tutti i pazienti erano informati sulle caratteristiche della loro cefalea, in particolare sull'importanza dell'uso eccessivo del farmaco sintomatico come elemento cronicizzante il dolore.

Veniva quindi consigliato di assumere il sintomatico solo per la cefalea di severa intensità, utilizzando come rescue medication un principio attivo di categoria farmacologica diversa dal farmaco abusato. Sono stati analizzati i giorni di cefalea (HD), le ore di cefalea (HH) (lieve, moderata o

severa), i farmaci sintomatici assunti (SDI) e la disabilità (MIDAS) nel periodo del baseline e nei tre mesi successivi alla stimolazione.

Sono stati reclutati complessivamente 26 pazienti caucasici, 14 pazienti hanno completato lo studio, 7 trattati con hf-rTMS e 7 con stimolazione sham. Le caratteristiche demografiche e le variabili della cefalea erano sovrapponibili nei 2 gruppi a T0. Cinque (71,4%) pazienti in ciascun gruppo abusavano di triptani e FANS in combinazione, i rimanenti 4 di FANS. Il numero medio di HD, SDI, HH e MIDAS è diminuito nei due gruppi, la percentuale di riduzione è indicata in figura 2. L'entità della riduzione delle variabili analizzate è risultata sovrapponibile nei 2 gruppi (tabella 1).

Solo 3 su 7 pazienti, sia nel gruppo attivo che nel gruppo sham, hanno avuto una riduzione >50% della frequenza media dei giorni di cefalea.

I risultati dello studio non hanno supportato l'ipotesi che il trattamento combinato di hf-rTMS sulla DLPFC sinistra e il counseling per disintossicazione possa avere un'efficacia superiore al solo counseling. Infatti, i pazienti trattati con stimolazione attiva e sham sono migliorati entrambi sia nelle variabili

della cefalea che nella disabilità, miglioramento sovrapponibile in entrambi i gruppi.

È possibile che un potente effetto placebo abbia influenzato l'andamento clinico dei pazienti bilanciando i risultati nei due gruppi. L'aspettativa di sollievo dal dolore indotta dalla stimolazione e la forte motivazione dei pazienti indotta dal counseling potrebbero aver aiutato i pazienti ad affrontare la cefalea e a perseguire la disintossicazione dai farmaci abusati.

Questo aspetto è ben evidenziato, nelle prime settimane dopo la stimolazione, dal contrasto tra la importante riduzione del consumo analgesico registrato in entrambi i gruppi e la riduzione solo parziale dei giorni e delle ore di cefalea (figura 2). Non si può tuttavia escludere che possa esistere una modesta efficacia della hf-rTMS che non si è evidenziata in quanto superata da un più potente effetto terapeutico del counseling di disintossicazione, già dimostrato efficace nella MOH^[8].

La procedura di hf-rTMS è stata ben tollerata. Solo un paziente affetto da emicrania con aura nel gruppo attivo ha presentato un episodio di

emicrania con aura complessa (visiva, sensitiva e afasica) probabilmente indotto dagli effetti facilitatori corticali della stimolazione.

Bibliografia

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
2. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Medication overuse headache and chronic migraine in a specialized headache centre: field-testing proposed new appendix criteria. *Cephalalgia* 2009;29:214-20.
3. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010;9(4):391-401.
4. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, de Tommaso M, et al. Neuromodulation of chronic headaches position: position statement from the European headache federation. *J Headache Pain* 2013;14:86.
5. Shirahige L1, Melo L1, Nogueira F1, Rocha S1, Monte-Silva K. Efficacy of Noninvasive Brain Stimulation on Pain Control in Migraine Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache*. 2016 Nov;56(10):1565-1596.
6. Lan L, Zhang X, Li X, Rong X, Peng Y. The efficacy of transcranial magnetic stimulation on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 2017;22;18(1):86.
7. Granato A, Fantini J, Monti F, Furlanis G, Musho Ilbeh S, Semenic M, Manganotti P. *J Clin Neurosci*. 2019;60:96-100. Dramatic placebo effect of high frequency repetitive TMS in treatment of chronic migraine and medication overuse headache.
8. Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, Cesarino F, Nappi G. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia* 2006;26(9):1097-105.

Un report sul Meeting congiunto AINAT-SISC dal titolo "In cerca del vello d'oro. La Neurologia al tempo degli Internauti: un update" svoltosi in Campania nel novembre scorso.

FUORI DAL PRISMA, PER UN SAPERE CONDIVISO

Domenico Cassano

Ambulatorio Cefalee, Nocera Inferiore, ASL Salerno

Si è svolto nella splendida cornice della costiera amalfitana, dal 22 al 24 novembre u.s., il meeting congiunto AINAT-SISC: tre giornate di riflessione e confronto su tematiche attinenti sia alle scienze umane che alle neuroscienze, a sottolineare l'inestricabile *continuum* esistente tra discipline non contrastanti ma assolutamente complementari, in quanto entrambe rivolte alla conoscenza dell'uomo.

L'evento ha visto il susseguirsi di ben 54 tra relatori e moderatori, con 10 letture magistrali e presenza di numerosi ospiti di levatura internazionale.

In apertura, nella città di Salerno, un simposio dal suggestivo titolo, mutuato dai versi della *Commedia* di Dante, "Sei di speranza fontana vivace", in cui è stato affrontato il complesso tema della Responsabilità, analizzato nei suoi vari aspetti: da quello giuridico, brillantemente delineato dalla prof.ssa **Vitulia Ivone**, docente di Istituzioni di Diritto privato presso l'Università degli Studi di Salerno; a quello letterario e filosofico-morale, nella persona del professor **Franco Salerno**, saggista e scrittore, che ha appassionato gli astanti con un percorso letterario sul topos della Speranza. Il dott. **Domenico Cassano**, neuropsichiatria dell'ASL Salerno, nonché organizzatore dell'evento, ha analizzato le fondazioni etiche del rapporto fra Responsabilità e Speranza: essere responsabili significa essere chiamati ad agire per il bene comune utilizzando in maniera coerente tutti gli strumenti di cui si dispone: dalla parola, al gesto, dalle emozioni all'attenzione. Inestricabile il rapporto con la Speranza, "ultima dea", sentimento fragile ma indistruttibile, che il medico ha il dovere di mantenere sempre vivo in chi ha smarrito il senso dell'esistere.

Nella terza sessione eccelsi studiosi – quali i professori **Aurelio Musi** (Le responsabilità della

Storia); **Luigino Rossi** (Itinerarium cordis: la colpa e la speranza); **Alfonso Tortora** (La responsabilità medica nella cultura illuministica); **Giuseppina Salomone** (Responsabilità e Speranza nella scienza alienistica dell'800) – si sono avventurati in un'indagine storiografica sull'argomento. A conclusione, è stato affrontato il tema della responsabilità medica nell'era biotecnologica dal neurologo e psicoterapeuta **Giacomo Visco** e dal medico legale **Raffaele Galano**.

Nelle due giornate successive, si è svolto a Vietri sul Mare il convegno scientifico dal suggestivo titolo "In cerca del vello d'oro. La Neurologia al tempo degli Internauti: un update" in cui esperti del campo – quali novelli Argonauti alla ricerca del leggendario vello d'oro, dotato di prodigiose proprietà terapeutiche – hanno esposto le novità più recenti su patologie di peculiare rilievo per il neurologo clinico: dalla malattia di Parkinson alla demenza di Alzheimer, dalla depressione all'epilessia, dalla sclerosi multipla alla cefalea.

Tra le relazioni svolte in prima giornata, importante il contributo all'aggiornamento in materia di Epilessia, fornito dal gruppo dei neurologi provenienti dall'Ospedale Cardarelli di Napoli: ad esordire il Coordinatore, nella persona del neurofisiologo **Francesco Habetswallner**, che ha illustrato la nuova classificazione delle epilessie sottolineando l'utilità di una nosografia finalizzata a scopi diagnostici e terapeutici; i colleghi **Bernardo de Martino** e **Luigi Del Gaudio** hanno esposto dati relativi all'efficacia clinica dei nuovi farmaci in commercio e le possibili strategie di intervento per le forme farmacoresistenti; a conclusione, la dottoressa **Angela Caporella** ha brillantemente discusso un caso clinico interattivo. Nella seconda sessione, la stimolante relazione del professore **Gioacchino Tedeschi**, Presidente SIN eletto, dal titolo "La Neurologia nel Terzo

Millennio" ha evidenziato quanto elevato sia l'impatto delle malattie neurologiche sul Sistema Sanitario Nazionale, sia da un punto di vista economico che sociale; altresì ha reso noto come, nonostante i progressi raggiunti in ambito sia diagnostico (nuove e più fini tecniche di Imaging) che terapeutico (anticorpi monoclonali per la cura dell'emicrania, nuovi DMDs per la sclerosi multipla) vi siano ancora importanti problematiche da affrontare.

Tra esse, la necessità di poter disporre di UOC altamente specialistiche per specifiche patologie neurologiche; UOC di medie dimensioni, dedite in primis alle urgenze neurologiche (tipo stroke); unità operative più contenute, ove i neurologi possano fungere anche da "consultants". Essi potrebbero specializzarsi in uno specifico settore e diventare un nodo rilevante della rete neurologica regionale. Altresì importante è sviluppare uno stretto rapporto con le funzioni di base e il Territorio.

Nella terza sessione, il prof. **Lucio D'Anna**, dell'Imperial College NHS Trust di Londra, ha descritto una nuova tecnica, la Trattografia, che può offrire validi contributi alla costruzione di una mappa delle connessioni cerebrali. Essa, applicata congiuntamente alla RMN, consente di misurare la diffusione delle molecole d'acqua che si muovono entro i fascicoli di sostanza bianca che compongono la materia cerebrale, seguendo direzioni obbligate determinate dall'orientamento delle fibre stesse.

E' stato in tal modo possibile studiare le connessioni che sono alla base delle capacità sociali e linguistiche della nostra specie. Tale metodica risulta utile per la comprensione di disturbi quali la demenza, lo stroke, la SLA e l'autismo. In particolare, essa ha consentito di individuare le basi neuroanatomiche dei severi

disturbi comportamentali in pazienti affetti da Afasia Primaria Progressiva, una forma particolare di demenza caratterizzata da un impoverimento progressivo delle capacità linguistiche a cui si aggiunge, col passare del tempo, lo sviluppo di gravi disturbi comportamentali; nella fattispecie, è stato descritto il fascicolo di sostanza bianca che, quando danneggiato, sarebbe responsabile dell'insorgenza delle turbe della condotta.

Si ritiene pertanto che tali risultati significativi potranno consentire in futuro una diagnosi più precoce e un miglior trattamento della sintomatologia specifica.

Il resto della giornata è trascorso all'insegna dell'aggiornamento su tematiche quali la Demenza e il Disturbo depressivo.

In merito al primo tema, significative sono state le relazioni del dottor **Carmine Fuschillo** riguardo alle "Strategie preventive e terapeutiche dei disturbi cognitivi della demenza", del prof. **Vincenzo Canonico** su "L'impatto dei farmaci per le demenze sull'intervallo QTc" e del dott. **Gennaro della Rocca** circa la fondamentale importanza della riabilitazione integrata. A seguire, la presentazione del dott. **Giulio Corrivetti** su "I disturbi cognitivi della depressione" ed infine il dott. **Silvestro La Pia** che ha svolto un ampio excursus sulla terapia farmacologica della depressione, sui "bisogni non soddisfatti" e sulle promesse future per la cura di questa temibile sindrome.

Di grande interesse è stata la sessione riservata alla Oto-neurologia, nel corso della quale, dopo un proficuo confronto su patologie "di confine", quali la Vertigine nel Dipartimento d'emergenza, il vestibologo **Vincenzo Marcelli** ha mostrato alla platea diverse manovre cliniche di notevole ausilio nella pratica medica.

Immane un riferimento ai tanto declamati, quanto inattuati, piani assistenziali integrati: nella fattispecie il PDTA per la malattia di Parkinson, le cui criticità e prospettive, sono state illustrate dai dottori **Gennaro Cascone** e **Fausto Sorrentino**.

La giornata conclusiva del convegno ha visto il susseguirsi di presentazioni di altrettanto elevato spessore scientifico. Affascinante la dissertazione del professor **Dario Grossi** sul dualismo mente-cervello, di vetusta memoria cartesiana. Secondo tale impostazione, due sono stati i fondamentali

orientamenti nei confronti del rapporto fra i processi cerebrali e quelli mentali:

1) *Riduzionista*, secondo cui i due processi sarebbero indipendenti fra loro; da esso derivano due fondamentali modelli: *organicista*, che riduce il comportamento e la cognizione umana a meccanismi cerebrali; *panpsichista*, che riduce tutto a immateriali processi psichici e tende a porre sullo sfondo i processi cerebrali.

2) *Olistico*: sulla base del principio di «piena corrispondenza» e dell'unità mente/cervello risulta legittimo esplorare corrispondenze tra i fenomeni mentali e cerebrali, che non sono diversi in natura, bensì aspetti della stessa realtà. Da questo atteggiamento viene fuori il modello neuropsicologico che introduce il concetto dei "network", sottolineando che sono essenziali per i processi cerebrali e mentali non solo le strutture encefaliche ma soprattutto le connessioni fra esse. Quindi le patologie neuropsichiatriche sarebbero tutte da ricondurre ad una disfunzione di questi network.

Il professor **Vincenzo Guidetti** ha affascinato i presenti con uno studio multidisciplinare dal titolo "The dark and the light side of the virtual word" in cui è stato indagato il ruolo e l'impatto dei social media sulla salute di bambini e adolescenti. La digitalizzazione e il dilagare del carattere "social" in ogni aspetto della vita dei minori, oggi, ha sicuramente un ruolo duplice.

Tra le conseguenze negative si annoverano la riduzione delle capacità attentive, comunicative e cognitive degli adolescenti estremamente dipendenti dai loro cellulari; la nascita di New addictions e relative condizioni psicopatologiche quali l'*Internet game disorder*, la *Dipendenza da smartphone e personal computer*; il *digital narcissism*, terreno fertile per lo sviluppo del *cyberbullismo*. Tutto questo ha un enorme impatto sulle dinamiche familiari e relazionali, favorendo divisioni e isolamento da parte dei soggetti dipendenti dai social media. Per prevenire è fondamentale che i genitori sorvegliano i propri figli e ne favoriscano un uso controllato e razionale.

Non bisogna tuttavia cadere nella completa demonizzazione dei mezzi tecnologici virtuali che permettono, di contro, grazie alle loro enormi

potenzialità, di migliorare capacità quali la scrittura, la lettura, le funzioni mnesiche, motorie e di multitasking.

Quindi, a conclusione dello studio, il motto oraziano dell' "est modus in rebus" deve rappresentare il precetto fondamentale nell'approccio al "virtual world".

Le ultime sessioni della giornata sono state segnate dall'aggiornamento sull'argomento *Cefalee*. Il professor **Giorgio Zanchin** ha introdotto un'entità nosografica di recente individuazione "La cefalea da aereo", inserita nella nuova Classificazione internazionale delle Cefalee, di cui sono stati descritti meccanismi patogenetici e clinica.

La dott.ssa **Franca Moschiano** ha tratteggiato le linee guida della nuova classificazione ICDH-3 delle cefalee. Sono poi state passate in rassegna le innovazioni in tema di emicrania nella persona del prof. **Antonio Russo**, che ha esplorato il ruolo delle neuroimmagini funzionali nella conoscenza della fisiopatologia emicranica; la dott.ssa **Maria Pia Prudeniano** ha illustrato le nuove frontiere nel trattamento farmacologico delle cefalee parlando di ditani, gepanti, anticorpi monoclonali, mentre i cefalologi prof. **Marco Carotenuto** e il dott. **Vincenzo Pizza** si sono soffermati sul ruolo dei Nutraceutici nella profilassi rispettivamente delle cefalee pediatriche e dell'adulto.

L'ampia partecipazione di pubblico è stata la riprova del vivo interesse suscitato in virtù sia dei temi svolti che degli illustri relatori convenuti. Non sono mancati i momenti di evasione: un originale gadget offerto ai partecipanti ("il Pulcicorno") e un'allegria serata a casa dell'organizzatore, con pizze a volontà, romanze napoletane interpretate dal tenore sancauliano Mario Todisco e gli immancabili fuochi d'artificio a chiusura.

Un incontro proficuo dal punto di vista sia scientifico che umano con la promessa di rivederci per il prossimo anno.



Giornale delle Cefalee

ANNO XV • N. 1 APRILE 2019 • GIORNALE TRIMESTRALE.

Autorizzazione n. 10/05 del Tribunale di Perugia del 1/4/2005

Direttore Responsabile: Francesco De Cesaris

Direttore Scientifico: Carlo Lisotto

Comitato di Redazione: • Domenico Cassano • Gianluca Coppola
• Cherubino Di Lorenzo • Grazia Sances
• Paola Sarchielli • Marco Trucco

Progetto Grafico: Media Enter

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