



Giornale delle Cefalee

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

Anno XIX • N. 3 • Ottobre 2023

SOMMARIO

1 IL 37° CONGRESSO NAZIONALE SISC
Simona Sacco e Agnese Onofri

2 UNA PROFESSIONE IN EVOLUZIONE: IL CLINICAL NURSE SPECIALIST NELLE CEFALIE
Valeria Caponnetto, Erika Pesce, Edoardo Mampreso, Simona Sacco

3 IL DOLORE OROFACCIALE NON ODONTOGENO IN ETÀ EVOLUTIVA
Edvige Correnti, Salvatore Lo Cascio, Vincenzo Raieli

4 IL PACAP COME NUOVO BERSAGLIO TERAPEUTICO NELL'EMICRANIA
Luigi Francesco Iannone

5 IL 21° CONGRESSO INTERNAZIONALE DELLE CEFALIE
Il sole che sorge sulle cefalee
Gianluca Coppola

6 STORIA DELLA MEDICINA
Le stupefacenti emicranie di Fritz
Domenico Cassano

IL 37° CONGRESSO NAZIONALE SISC NON UN VOLO SOLITARIO MA UN GIOCO DI SQUADRA

Simona Sacco e Agnese Onofri

Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila



Monastero di San Basilio, nel centro storico della città dell'Aquila, ad ospitare il 37° congresso nazionale. Il monastero di San Basilio fu fondato, secondo la tradizione, nel 496 vivendo i suoi periodi più floridi come sede delle monache benedettine celestine. Nel 1993 l'Università degli Studi dell'Aquila stipulò una convenzione con il Comune della Città per l'utilizzo della struttura a fini istituzionali e nel 2005 il prof. Luigi Zordan, Direttore del Dipartimento di Architettura e urbanistica dell'Ateneo aquilano, e i suoi collaboratori elaborarono un progetto di fattibilità per la trasformazione dell'edificio in Centro Congressi.

Saranno tre giorni molto intensi, tre giorni nei quali molti saranno gli argomenti trattati in riferimento alla diagnosi e alla cura delle cefalee. Apriranno il congresso, oramai come da tradizione, i *teaching courses* incentrati su diversi argomenti come le cefalee autonomico-trigeminali e la cefalea a grappolo, il rapporto tra cefalea e liquor, il trattamento fisiokinesiterapico e motorio nelle cefalee primarie, gestito direttamente da professionisti appartenenti alla Associazione Italiana di Fisioterapia, sino alle peculiarità e terapie emergenti per la gestione delle cefalee in età evolutiva. Gli *aggiornamenti* riguarderanno diversi aspetti della disciplina, dal trattamento farmacologico a quello non farmacologico, alle comorbidità, alla gestione e presa in carico del paziente che ne risulta affetto durante tutto l'arco di vita, dando ampio spazio anche alle cefalee in età evolutiva. Ci saranno *tavole rotonde* per discutere i risultati degli ultimi trial clinici e dei dati real-life riguardanti gli anticorpi monoclonali anti-CGRP. Inoltre, per la prima volta durante il congresso ci sarà una intera giornata dedicata agli infermieri in neuro-

scienze grazie ad un evento congiunto tra ANIN (Associazione Nazionale Infermieri Neuroscienze) e la SISC. In particolare, venerdì 7 ottobre sarà la giornata in cui infermieri, esperti nel campo delle cefalee e anime attive dei centri cefalee italiani, si confronteranno tra di loro e con altri specialisti esperti di cefalee del territorio nazionale.

E poi arriverà il tempo della *sala plenaria* che ospiterà più di 300 iscritti e molti relatori provenienti da tutto il territorio italiano e anche dal panorama internazionale. Da sempre il Congresso nazionale SISC è caratterizzato dalla multidisciplinarietà, dal confronto tra diversi professionisti che studiano le cefalee per capirne i meccanismi fisiopatologici più intrinseci, per gestire il paziente al meglio con l'obiettivo primario di fare "gioco di squadra" per migliorare la qualità di vita di chi ne è affetto.

Quest'anno in particolar modo quella sala plenaria sarà piena di giovani ricercatori, di diverse professioni e con diverse expertise. Ci saranno neurologi, pediatri, neuropsichiatri, medici di medicina generale, psicologi, infermieri, fisioterapisti. A tal proposito la stessa SISC con l'unanimità di tutto il suo direttivo ha istituito dei *premi* per i giovani che prenderanno parte all'evento, come il Premio Enrico Greppi e il Premio Giovani Ricercatori per i giovani componenti della Società, senza dimenticare i premi per la sessione di comunicazioni orali e per la sessione poster.

A questo punto non rimane da dire...
CHE VINCA IL MIGLIORE!

Buon congresso a **TUTTE** e **TUTTI**.

Parte giovedì 5 ottobre il Congresso Nazionale SISC che quest'anno vedrà L'Aquila come città ospitante, che ancora una volta, come sta accadendo già negli ultimi anni, sarà protagonista di rinascita dopo l'anno 2009 che segnò fortemente l'intera comunità a causa di un terremoto violentissimo che scosse non solo gli edifici ma anche gli animi di chi la abitava, aquilani e non. Sarà il centro congressi "Luigi Zordan" all'interno del

UNA PROFESSIONE IN EVOLUZIONE: IL CLINICAL NURSE SPECIALIST NELLE CEFALEE

Valeria Caponnetto¹, Erika Pesce², Edoardo Mampreso³, Simona Sacco⁴

¹ Membro Comitato Scientifico ANIN; Membro del Centro Studi SISC; Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila

² Consigliere ANIN; Dipartimento di area medica, AULSS Euganea U.O.C. Neurologia Piove di Sacco, via S. Rocco 8 Piove di Sacco, 35028, Padova

³ Dipartimento di area medica, AULSS Euganea, Direttore U.O.C. Neurologia Piove di Sacco, via S. Rocco 8 Piove di Sacco, 35028, Padova

⁴ Coordinatrice del Centro Studi SISC; Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila

INTRODUZIONE

Le cefalee primarie sono disturbi ricorrenti e hanno un elevato impatto su salute, qualità di vita e risorse dei soggetti che li manifestano⁽¹⁾. Recenti stime della loro prevalenza hanno mostrato che una percentuale compresa tra il 48.9% e il 55.4% della popolazione mondiale ha riportato di avere una cefalea primaria in fase "attiva"⁽²⁾. Tra le cefalee primarie, una delle più diffuse è l'emicrania, con una prevalenza mondiale stimata del 14.0% (IC 95%: 12.9-15.2), seconda solo alla cefalea tensiva, la cui prevalenza stimata è del 26.0% (IC 95%: 22.7-29.5)⁽²⁾. Tuttavia, l'attenzione che la letteratura ha storicamente dedicato all'emicrania è certamente maggiore rispetto a quella riservata alla cefalea tensiva. Alla luce del documentato impatto dell'emicrania sulla vita dei soggetti affetti, essa è stata riconosciuta come prima causa di disabilità nei soggetti fino a 50 anni⁽³⁾. La disabilità associata all'emicrania rappresenta una problematica sanitaria e sociale rilevante, dal momento che tale disturbo interessa principalmente soggetti in età lavorativa, solitamente donne con un rapporto di prevalenza donne-uomini di 3:1 e impatta negativamente sulla qualità di vita e la produttività⁽²⁾. La disabilità di tali soggetti tende ad accentuarsi all'aumentare della frequenza della cefalea, che può superare i 15 giorni al mese, divenendo cronica, e arrivare persino ad essere quotidiana⁽²⁾. Parallelamente, nei soggetti con emicrania la frequenza di sintomi di tipo ansioso-depressivi sembrerebbe essere più alta della popolazione generale; spesso tali sintomi si manifestano o si accentuano con il crescere della frequenza della cefalea⁽²⁾. La base biologica dell'emicrania è dimostrata dal fatto che essa riconosce una predisposizione genetica ed è spesso associata a specifiche patologie che ricorrono. Tuttavia, la sua estrema variabilità in termini fenotipici e di pattern, sia tra soggetti sia nello stesso soggetto durante la vita sottolinea l'esistenza di altri fattori di tipo sociale, psicologico e di stile di vita in grado di influenzare questo disturbo. Ciò ha condotto la recente letteratura ad interpretare il disturbo nell'ottica di un modello bio-psico-sociale e ad interrogarsi circa un modello efficace di gestione in grado di agire a vari livelli su un maggior numero di fattori in grado di influenzare l'emicrania. Dunque, i fattori che possono influenzare il pattern dell'emicrania nel corso della vita e nella quotidianità sono molteplici e complessi e necessitano di un approccio multidimensionale e multidisciplinare che includa adeguate terapie farmacologiche, educazione sanitaria e un accurato monitoraggio e follow-up (4). A questo proposito, vanno considerate le funzioni educative degli infermieri nei confronti dei pazienti. Pertanto, un coinvolgimento più approfondito degli infermieri nella gestione dei pazienti affetti da cefalea potrebbe essere una valida opportunità per garantire che tale gestione sia efficace e multidisciplinare.

MODELLI DI FORMAZIONE INFERMIERISTICA

La formazione infermieristica ha subito negli ultimi decenni cambiamenti radicali, sia in Europa che

nel resto del mondo^(5,6). Sebbene l'Organizzazione Mondiale della Sanità abbia identificato standard globali per la formazione infermieristica di primo livello⁽⁷⁾, in diversi Paesi persiste una grande eterogeneità di percorsi.

Il "Finnish Action Model" di definizione delle competenze infermieristiche sembra definire correttamente i livelli di istruzione di cui abbiamo attualmente bisogno nell'organizzazione della formazione infermieristica⁽⁸⁾. Il modello mira a facilitare le competenze infermieristiche basate sull'evidenza e comprende quattro diverse tipologie di esperti, descritte di seguito:

- *Nurses in clinical practice*: ricevono un'istruzione di base e possono essere assunti come infermieri nelle unità operative di degenza. Per quanto riguarda la ricerca, tali professionisti dovrebbero essere solo aggiornati.
- *Specialized nurses (in particular fields)*: ricevono un'istruzione post-laurea di primo livello (es. corsi speciali) in specifiche aree sanitarie. Riguardo la ricerca, sono tenuti ad essere aggiornati e a supportare e supervisionare l'uso di pratiche basate sull'evidenza.
- *Clinical nurse specialist (CNS) e clinical nursing science specialists (CNSS)*: conseguono rispettivamente una formazione post-laurea di secondo livello (ad esempio il "Master of Nursing Science") e un dottorato di ricerca. I primi sono coinvolti nella gestione dei servizi sanitari e dovrebbero adottare pratiche basate sull'evidenza per guidare le attività infermieristiche.

Nella realtà anglosassone, i CNS vengono formati attraverso percorsi specifici delineati dal raggiungimento di competenze avanzate in diversi ambiti, ovvero clinico, di leadership, miglioramento della qualità dei servizi, miglioramento di sé stessi e degli altri professionisti. Le competenze acquisite delineano un professionista autonomo, con competenze ampie, che vanno dall'educazione al paziente fino alla prescrizione di trattamenti e alla partecipazione nell'implementazione delle strategie di gestione dei servizi. In Italia, le competenze avanzate nell'assistenza alle cefalee vengono acquisite sul campo e non sono formalmente riconosciute. Inoltre, in molte realtà, il ruolo dell'infermiere è ancora limitato e consiste nella gestione dell'agenda ambulatoriale e nel supporto passivo al medico.

POSSIBILI SCENARI FUTURI NELL'ASSISTENZA ALL'EMICRANIA

È riconosciuto che la gestione dei pazienti affetti da cefalea richiede un approccio multidisciplinare, nonostante l'assenza di un chiaro consenso sulla combinazione più efficace di professionisti. Inoltre, è stato documentato che l'assistenza infermieristica specializzata fornisce un contributo efficace alla gestione dei pazienti con cefalea⁽⁹⁾.

Un CNS inserito nei centri cefalee italiani di terzo livello potrebbe fungere da *case manager* dei pazienti, nonché da coordinatore di un gruppo multidisciplinare attraverso l'applicazione del processo di *nursing* e la gestione dei problemi collaborativi, per soddisfare efficacemente i bisogni dei pazienti.

Gli infermieri avrebbero un approccio multidimensionale e gestirebbero il percorso di cura specifico e personalizzato per ciascun paziente attraverso la presa in carico. Tale percorso prevederebbe lo sviluppo di un piano assistenziale, che dovrebbe prendere in considerazione i principali bisogni del paziente con cefalea. Per sviluppare il piano assistenziale, sarebbe condotta una valutazione infermieristica attraverso i modelli di salute funzionale di Gordon, per eseguire una valutazione sistematica in 11 aree diverse⁽¹⁰⁾ e identificare la diagnosi infermieristica, gli esiti sensibili agli interventi infermieristici e gli interventi infermieristici stessi.

Tra gli interventi principali che il CNS potrebbe svolgere vi sono l'educazione sanitaria riguardo possibili manifestazioni, trattamento, prevenzione e monitoraggio dell'emicrania, rendendo il paziente consapevole del rationale di ciascuna attività, al fine di coinvolgerlo in modo attivo nel percorso di cura. L'obiettivo principale di questa attività dovrebbe essere dunque quello di fornire ai pazienti sufficienti conoscenze, fiducia in sé stessi e capacità di cura di sé per gestire adeguatamente la loro salute, l'emicrania e il trattamento proposto. Gli interventi di supporto al paziente e la completezza delle informazioni fornite da un infermiere esperto offrirebbero al paziente gli elementi indispensabili per una migliore aderenza preventiva e terapeutica. Nasce da qui la necessità che l'infermiere esperto presenzi alla prima valutazione e possa seguire l'intero percorso.

I contenuti specifici che tale attività educativa potrebbe prevedere sono relativi alla spiegazione natura del disturbo quale primario con descrizione dell'utilità dell'imaging diagnostico, alla descrizione di possibili sintomi, prodromi, postumi e trigger dell'emicrania con condivisione di utili strategie per l'ottimizzazione dello stile di vita, all'utilità e modalità di gestione della terapia in acuto e in profilassi, nonché alle modalità di monitoraggio del pattern cefalalgico.

Il CNS potrebbe inoltre provvedere alla somministrazione di specifiche terapie per via sottocutanea o endovenosa (anticorpi monoclonali che agiscono sul *Calcitonin Gene Related Peptide* e blocchi nervosi) o intramuscolare (tossina botulinica), nonché al follow-up del paziente, anche attraverso l'ausilio della tecnologia.

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE DEL MODELLO

Oltre a migliorare la salute dei pazienti, tutte le attività proposte dei CNS sarebbero utili anche ai fini organizzativi all'interno dei centri cefalee. L'infermiere potrebbe contribuire ad aumentare il numero dei pazienti valutati riducendo la durata della visita specialistica e gestendo i follow-up, con il risultato finale di un accorciamento delle liste d'attesa. Attualmente, infatti, la maggior parte delle attività che il CNS potrebbe svolgere sono svolte dai medici.

RICERCA E SVILUPPO

In ambito ambulatoriale i CNS potrebbero contribuire alla progettazione, realizzazione e gestione di progetti di ricerca clinica; inoltre, i CNS avrebbero

la possibilità di dedicarsi ad un'attività di ricerca complementare rispetto alla ricerca relativa ai trattamenti medici e principalmente focalizzata sull'individuazione dell'assetto organizzativo ottimale del gruppo multidisciplinare dedicato all'assistenza alle cefalee primarie e sui fattori modificabili attraverso gli interventi infermieristici e che possono avere un'influenza sul pattern cefalalgico, quali lo stile di vita e le strategie di autogestione del paziente. Inoltre, la ricerca infermieristica in tale campo permetterebbe di costruire nuovi strumenti validati e finalizzati alla valutazione di aspetti complessi e specifici del paziente cefalalgico quali il *self-care*. Ciò consentirebbe anche di realizzare progetti di ricerca multidisciplinari, i cui risultati potrebbero essere discussi con l'intera comunità scientifica.

CONCLUSIONI

L'istruzione infermieristica specialistica e l'introduzione della figura del CNS nei centri cefalee di terzo livello permetterebbe un potenziamento

della quantità e qualità della risposta assistenziale nell'ambito delle cefalee primarie, in un'ottica di collaborazione multidisciplinare. Un piano assistenziale gestito da infermieri specializzati potrebbe contribuire ad affrontare i problemi di salute dei pazienti con cefalea in modo efficace, multidimensionale e personalizzato. La qualità dell'assistenza e la gestione dei pazienti dovrebbero migliorare attraverso l'applicazione di questo modello. Ciò sarà accompagnato da una riduzione dell'onere clinico degli specialisti e da un miglioramento organizzativo nei centri cefalee. Un ulteriore progresso deriverebbe dalla possibilità di somministrazione delle terapie iniettive e dallo sviluppo di nuovi strumenti, che potrebbero essere utilizzati per valutare facilmente e rapidamente i bisogni e gli esiti dei pazienti, come la qualità della vita e la disabilità.

Bibliografia

1. World Health Organization. Headache disorders. 2016 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>.

2. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *The journal of headache and pain*. 2022;23(1):34.
3. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *The journal of headache and pain*. 2018;19(1):17.
4. Rosignoli C, Ornello R, Onofri A, Caponnetto V, Grazzi L, Raggi A, et al. Applying a biopsychosocial model to migraine: rationale and clinical implications. *The journal of headache and pain*. 2022;23(1):100.
5. Donald F, Martin-Misener R, Carter N, Donald EE, Kaasalainen S, Wickson-Griffiths A, et al. A systematic review of the effectiveness of advanced practice nurses in long-term care. *Journal of advanced nursing*. 2013;69(10):2148-61.
6. Lahtinen P, Leino-Kilpi H, Salminen L. Nursing education in the European higher education area - variations in implementation. *Nurse education today*. 2014;34(6):1040-7.
7. World Health Organization, 2020. Nursing and midwifery. Retrieved 06 April 2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/nursing-and-midwifery>.
8. Ministry of Social Affairs and Health, Finland, 2009. MSAH: Increasing the effectiveness and attraction of nursing care by means of management.
9. Gaul C, Visscher CM, Bhola R, Sorbi MJ, Galli F, Rasmussen AV, et al. Team players against headache: multidisciplinary treatment of primary headaches and medication overuse headache. *The journal of headache and pain*. 2011;12(5):511-9.
10. Gordon, M., 2014. Manual of nursing diagnosis. Jones & Bartlett Publishers.

IL DOLORE OROFACCIALE NON ODONTOGENO IN ETÀ EVOLUTIVA

Edvige Correnti¹, Salvatore Lo Cascio², Vincenzo Raieli¹

¹ U.O. di Neuropsichiatria Infantile, "G.di Cristina – ARNAS Civico – ISMEPP" Palermo

² Dipartimento Materno-Infantile Pro.Mi.S.E. "G.D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo

Le sindromi da dolore orofacciale (OFPs) rappresentano un gruppo eterogeneo di sindromi algiche caratterizzate da attacchi dolorosi che coinvolgono le strutture del distretto craniofacciale "al di sotto della linea orbito-meatale, anteriormente al padiglione auricolare e al di sopra del collo" e frequentemente obbligano a un complesso iter diagnostico-terapeutico. Recentemente nel tentativo di mettere ordine tra le numerose sindromi dolorose e stabilire dei precisi criteri diagnostici, un consensus tra esperti di diverse Società Internazionali (vedi International Headache Society, Società Internazionale per lo studio del dolore ecc.) ha elaborato la prima Classificazione Internazionale dei Dolori Orofacciali (ICOP).

Secondo la suddetta classificazione ICOP le sindromi da dolore orofacciale si possono suddividere in sei gruppi:

- 1) OFP attribuiti a disturbi delle strutture dento-alveolari e anatomiche correlate
- 2) dolore miofasciale orofacciale
- 3) dolore dell'articolazione temporo-mandibolare (TMJ)
- 4) OFP attribuito a lesione o patologia dei nervi cranici
- 5) OFP con caratteristiche sovrapponibili a cefalee primarie
- 6) Idiopathic OFP.

Molto comuni sono le sindromi dovute a cause odontogene, disturbi miofasciali o dell'articolazione temporo-mandibolare nelle diverse fasce di età mentre i restanti gruppi possono essere sotto diagnosticati e trattati in modo incongruo anche con terapie invasive odontoiatriche.

Gli ultimi tre gruppi sono condizioni molto rare durante l'infanzia e l'adolescenza, possono sottendere cause secondarie e pertanto è importante definire le caratteristiche cliniche in modo appropriato e mantenere un alto livello di sospetto durante il processo diagnostico. Le forme appartenenti ai gruppi 4-5 e 6 tra cui le nevralgie tipiche e atipiche o la sindrome da "burning mouth" o ancora l'emicrania trocleare sono poco comuni, soprattutto in età infantile, rischiano di essere sottostimate e

possibilmente confuse con disturbi dento-alveolari o temporo-mandibolari, rappresentando pertanto una vera sfida per il clinico che si appropria a definire il percorso diagnostico e terapeutico.

È possibile distinguere forme tipiche e atipiche sulla base di caratteristiche quali durata e localizzazione del dolore, che può essere muscolo-scheletrico, neurovascolare o neuropatico, ed espressione clinica.

Le condizioni nevralgiche tra cui la nevralgia trigeminale, la nevralgia del glossofaringeo, del nervo intermedio e del nervo occipitale sono forme molto rare e disabilitanti di algie facciali che si presentano sotto forma di parossismi dolorosi lancinanti uni- o bilaterali e possono sottendere cause secondarie che vanno sempre attentamente ricercate in età evolutiva. Un'altra sindrome dolorosa peculiare e meno rara di quanto si pensi è la sindrome dell'orecchio rosso (RES) caratterizzata da dolore parossistico urente, unilaterale o bilaterale, localizzato nella regione auricolare e associato a eritema dell'orecchio esterno, di durata variabile da pochi secondi a diverse ore e frequenza variabile da multipli attacchi/die a pochi/anno. Esistono infine le algie facciali atipiche caratterizzate da dolore persistente idiopa-

tico, profondo nei tessuti molli o nell'osso, urente o severo e pulsante, che non soddisfa alcun altro criterio diagnostico; tra queste la "burning mouth syndrome" (BMS) caratterizzata da una sensazione disestetica intraorale o confinata alla lingua.

Dalla collaborazione di 3 centri cefalee italiani (Bari, Palermo, Torino) è stato possibile raccogliere una serie di casi clinici pediatrici, estrapolati dai dati raccolti negli anni compresi tra il 2017 e il 2021, accomunati dalla presenza di dolore orofacciale non dentale secondo i criteri topografici della 3ª Classificazione Internazionale delle Cefalee (ICHD-3). Il campione raccolto consta di 43 soggetti (23/20 M/F, di età compresa tra 5 e 17 anni) così suddivisibili: 23 cefalee primarie che coinvolgono il territorio facciale durante gli attacchi, 2 cefalee autonome trigeminali (TACs) facciali, 1 cefalea primaria lancinante facciale, 1 cefalea lineare facciale, 6 emicranie trocleari, 1 emicrania orbitale, 3 RES e 6 dolori facciali atipici. Tutti i pazienti hanno descritto un dolore disabilitante per intensità (moderato/grave), 31 bambini hanno avuto attacchi episodici e 12 hanno avuto dolore continuo. In figura 1 sono riportate le principali localizzazioni nelle diverse sindromi dolorose. Quasi tutti hanno

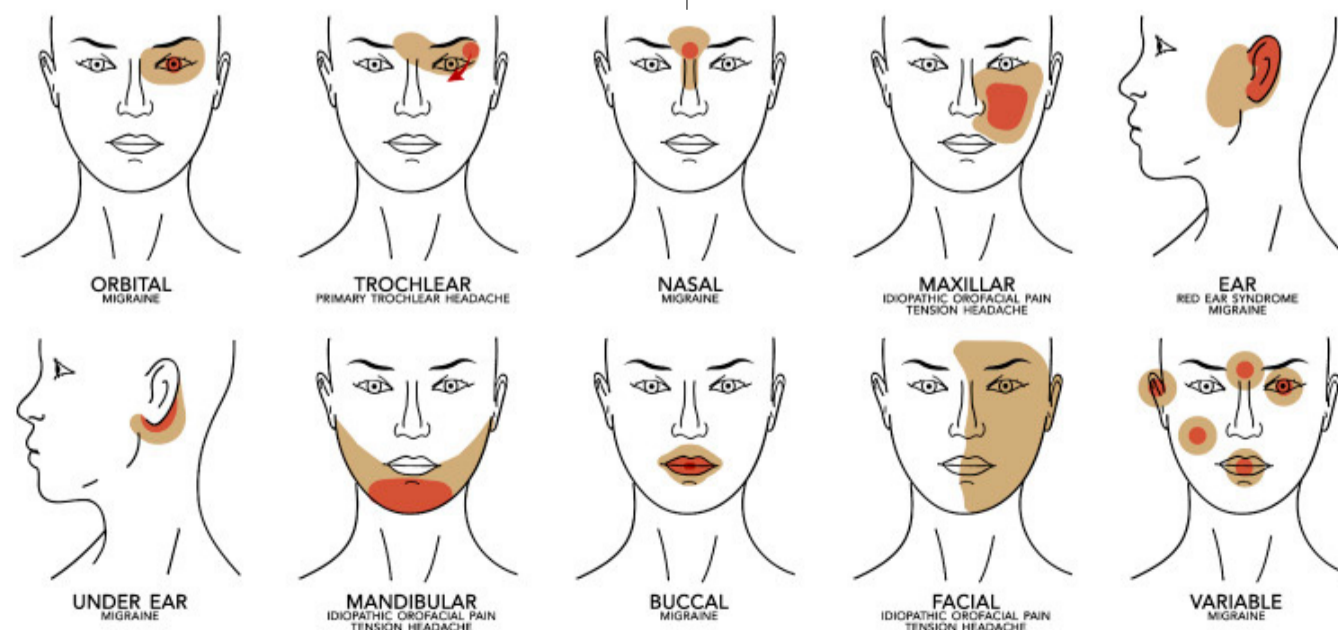


Fig. 1. Distribuzione anatomica del dolore e principali diagnosi.

ricevuto farmaci per il trattamento acuto (meno del 50% si è dichiarato soddisfatto), ed alcuni hanno ricevuto un trattamento non farmacologico associato a terapia farmacologica. Da tale lavoro è possibile estrarre le seguenti conclusioni: sebbene le OFP siano condizioni rare in età evolutiva, possono essere molto debilitanti se non riconosciute e adeguatamente trattate, influenzando il benessere psicofisico dei giovani pazienti. Inoltre, possono essere presenti cefalee primarie indistinguibili per caratteristiche cliniche dalle sindromi classiche ma

che per la loro localizzazione atipica possono sfuggire all'attenzione e confuse con dolori orofacciali da cause dentarie oppure secondarie a processi infiammatori sinusitici.

Un approccio multidisciplinare a tali condizioni rappresenta sicuramente la migliore opzione (trattamento farmacologico e non, più counselling psicologico) per ridurre l'intensità e la frequenza delle algie e inoltre per ridurre l'impatto negativo sulla qualità della vita e prevenire eventuale disabilità in età adulta.

Bibliografia

- International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). Cephalalgia. 2020 Feb;40(2):129-221.
- Ziegeler C., May A. The ICHD Definition of "facial Pain" Should Be Revised. Cephalalgia. 2020; 40:1398-1399.
- Raieli V, Reina F, D'Agnano D, Nocera GM, Capizzi M, Marchese F, Scirucchio V. The Pediatric Trochlear Migraine: Diagnostic and Therapeutic Implications. J Clin Med. 2022 May 17;11(10):2826.
- D'Amico A., Galati C., Manzo ML, Reina F., Nocera GM, Raieli V. Red ear syndrome in children: Review of literature and report of three cases. Int J. Ped Otorhin. 2021, 142:110615.
- Correnti E, Lo Cascio S, Cernigliaro F, Rossi R, D'Agnano D, Grasso G, Pellegrino A, Lauria B, Santangelo A, Santangelo G, Tripi G, Versace A, Scirucchio V, Raieli V. Idiopathic Non-Dental Facial Pain Syndromes in Italian Children: A Clinical Case Series. Life (Basel). 2023 Mar 23;13(4):861.

DALLA CLINICA AL LABORATORIO E RITORNO: IL PACAP COME NUOVO BERSAGLIO TERAPEUTICO NELL'EMICRANIA

Luigi Francesco Iannone

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Firenze; Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Negli ultimi 30 anni, l'uso di modelli sperimentali umani e animali ha fornito dati cruciali sui meccanismi sottostanti agli attacchi di emicrania e della sintomatologia ad essi correlata. Ad oggi, il neuropeptide più studiato per la patofisiologia dell'emicrania è il *calcitonin gene related peptide* (CGRP), scoperto per la prima volta nel 1982, che ha permesso lo sviluppo e la commercializzazione sia di anticorpi monoclonali (mAb) che piccole molecole ad uso orale (gepanti) che bloccano la via di segnalazione del CGRP come nuovi trattamenti sia di profilassi che in acuto^[1]. Si tratta dei primi trattamenti sviluppati appositamente e meccanismo-specifici per l'emicrania con un avanzamento cruciale nella terapia e nella conoscenza dell'emicrania stessa. Il lavoro sul CGRP ed il suo ruolo nell'emicrania è un notevole esempio di ricerca traslazionale, dalla sperimentazione clinica al laboratorio e nuovamente alla sperimentazione clinica, che ha portato a benefici tangibili. Tuttavia, sebbene questi farmaci abbiano trasformato il trattamento e la gestione del paziente emicranico, una percentuale intorno al 30% non risponde adeguatamente a questi trattamenti^[2].

C'è ancora perciò un bisogno insoddisfatto nello sviluppo di nuovi farmaci specifici con un meccanismo d'azione diverso dal CGRP^[3]. Infatti, oltre al CGRP, numerosi altri potenziali target per i quali sviluppare dei trattamenti sono stati identificati negli ultimi anni. Tra i principali attualmente in studio vi sono target metabotropici quali il *Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide* (PACAP), il *vasoactive intestinal peptide* (VIP), l'amilina e l'adrenomedullina, target intracellulari (ossido nitrico [NO], fosfodiesterasi-3 [PDE3] e -5 [PDE5]), e vari canali ionici (potassio, calcio, *transient receptor potential channels* [TRP] e gli *acid-sensing ion channels* [ASIC])^[4].

La maggior parte di questi target, apparentemente indipendenti o solo parzialmente dipendenti dal CGRP e tra di loro^{[5][6]}, è stata in grado di indurre attacchi simili all'emicrania in modelli sperimentali preclinici e clinici, con l'eccezione dei canali del calcio, poiché non è ancora possibile colpire direttamente i canali per chiarirne il coinvolgimento preciso nell'emicrania; dei canali TRP, l'attivazione dei quali ha indotto per ora una cefalea ma senza caratteristiche emicraniche; e degli ASIC, poiché finora non è stata investigata la loro potenziale capacità di indurre attacchi simil-emicranici. Ad oggi, esistono farmaci che hanno come bersaglio il pathway del PACAP, dell'NO e dei canali del potassio, TRP e ASIC. Non esistono farmaci selettivi per gli altri target sopramenzionati, anche se, alcuni trattamenti esistenti per l'emicrania sembrano antagonizzare indirettamente le risposte all'amili-

na, all'adreno-medullina ed ai canali del calcio. Tra tutti questi target, l'attenzione della ricerca clinica e preclinica si è concentrata principalmente sul PACAP (principalmente nella sua isoforma PACAP38), attualmente in fase avanzata di sviluppo farmacologico, e del suo recettore (PAC1)^[7,8].

La storia del PACAP inizia subito dopo quella del CGRP, quando nel 1989 viene isolato dall'ipotalamo delle pecore e l'estratto è stato dimostrato in grado di stimolare la formazione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) nelle cellule dell'ipofisi anteriore dei ratti (da cui deriva il nome PACAP). Nel corso degli anni è diventato sempre più una molecola chiave di interesse nella ricerca sull'emicrania. Il PACAP è un peptide endogeno appartenente alla super-famiglia dei peptidi del VIP, secretina e glucagone, presente in due principali isoforme: un neuropeptide di 38 aminoacidi noto come PACAP38 e una versione abbreviata di 27 aminoacidi, nota come PACAP27. Il PACAP38 è più largamente diffuso, rappresentando oltre il 90% del PACAP nei tessuti dei mammiferi ed è stato identificato anche nelle fibre nervose perivascolari sensoriali del trigemino e parasimpatiche. Il PACAP38 agisce su diversi recettori, si lega con uguale affinità ai recettori accoppiati alle proteine G - VPAC1 e VPAC2, ma è anche in grado di legarsi a un terzo recettore accoppiato alle proteine G, il PAC1. Così come dimostrato con i primi studi sull'estratto di PACAP, l'attivazione di questi recettori ha dimostrato di attivare successivamente la via intracellulare del cAMP.

Il PACAP è evolutivamente ben conservato. Esiste sia negli invertebrati che nei vertebrati, suggerendo che sia coinvolto nella regolazione di importanti funzioni biologiche. Le diverse funzioni del PACAP includono la regolazione della neurotrasmissione, la vasodilatazione, la motilità intestinale, la proliferazione e differenziazione delle cellule, così come la neuro-protezione, la riproduzione e l'immunità. Questa multifunzionalità del PACAP è anche il motivo per cui, oltre all'emicrania^[9], è stato associato a diverse altre patologie come il cancro, l'artrite reumatoide, l'ictus, il diabete, il disturbo post-traumatico da stress, nonché processi fisiologici quali il mantenimento del ritmo circadiano, l'apprendimento e la memoria. Le molteplici funzioni possono destare preoccupazione in relazione allo sviluppo di farmaci bloccanti la via del PACAP, ma il CGRP è anche un peptide con diverse funzioni fisiopatologiche che, oltre alle sue azioni nel sistema nervoso, includono la regolazione della glicemia, la motilità gastrointestinale, la vasodilatazione sistemica, l'immunità cutanea, l'omeostasi delle vie respiratorie, la regolazione degli osteoblasti e degli adipociti^[10]. Tuttavia, gli antagonisti

del CGRP hanno pochi e lievi effetti collaterali.

Dato l'interesse per il PACAP come possibile bersaglio per terapie preventive per l'emicrania^[9], sono stati condotti diversi studi per investigare se il PACAP può indurre attacchi emicrania-simili. L'infusione endovenosa di PACAP38 così come di PACAP27 ha causato lievi e brevi attacchi di cefalea in volontari sani^[11,12]. Nei pazienti affetti da emicrania senza aura, l'infusione endovenosa di entrambi i peptidi ha invece indotto attacchi simili a emicrania, che insorgevano qualche ora dopo l'infusione. In studi in doppio cieco, controllati da placebo e con disegno crossover, il 58% dei pazienti ha riportato attacchi di emicrania dopo l'infusione di PACAP38 e il 55% dopo l'infusione di PACAP27. Considerando che i farmaci anti-CGRP sembrano agire a livello periferico, numerosi studi si sono focalizzati nell'investigare il passaggio del PACAP e dei farmaci che agiscono sul suo pathway a livello del sistema nervoso centrale. Studi preclinici hanno indicato che esistono sistemi di trasporto attivi specifici per il PACAP attraverso la barriera emato-encefalica (BBB)^[13]. Tuttavia, una volta trasportate attraverso la BBB, entrambe le isoforme di PACAP vengono o rapidamente degradate o diffondono nuovamente nel circolo ematico, suggerendo che il PACAP eserciti i suoi effetti principalmente tramite meccanismi periferici. Studi in vitro hanno inoltre dimostrato che il PACAP38 era in grado di rilassare le cellule muscolari lisce vascolari dopo l'applicazione abluminale, ma non dopo l'applicazione luminale nelle arterie cerebrali^[13]. Successivi studi in vivo sulla dinamica ematica cerebrale non hanno evidenziato alcun effetto dell'infusione endovenosa di PACAP38 sul flusso sanguigno cerebrale regionale. Inoltre, studi utilizzando l'angiografia con risonanza magnetica ad alta risoluzione hanno riportato un effetto vasodilatatore selettivo, marcato e duraturo dell'infusione endovenosa di PACAP38 e 27 sulle arterie extra-cerebrali, ma non sulle arterie cerebrali medie^[14]. Di grande rilevanza per l'emicrania, dopo l'assunzione di sumatriptan, i sintomi della cefalea sono stati ridotti insieme alla contrazione dell'arteria meningea media, ma non dell'arteria cerebrale media. Questi risultati suggeriscono che l'effetto induttore del dolore emicranico, almeno del PACAP38, potrebbe essere al di fuori della BBB. Comprendere le vie di segnalazione del PACAP ha portato all'identificazione di nuovi obiettivi farmacologici, specifici del ligando stesso oppure del suo recettore con lo sviluppo e test in trial clinici di anticorpi monoclonali anti-PAC1 (recettore) o PACAP38 (ligando). Gli studi clinici condotti finora hanno però avuto risultati contrastanti. Infatti, in un primo studio clinico di fase II, il farmaco AMG

301, un anticorpo monoclonale disegnato per antagonizzare il recettore PAC1, non ha dimostrato alcun beneficio terapeutico rispetto al placebo^[15]. È importante riconoscere che il PACAP38 agisce su tre altri recettori oltre al recettore PAC1 e che quest'ultimo possiede diverse isoforme^[16]. Perciò, le terapie mirate al ligando PACAP potrebbero risultare più utili nella profilassi dell'emicrania. Infatti, sono attualmente in sviluppo due anticorpi monoclonali anti-PACAP mirati al ligando stesso, Lu AG09222 (precedentemente noto come ALD1910) e LY3451838. Uno studio di fase Ia su Lu AG09222 (NCT04197349) è stato completato alla fine del 2020; i dati non sono ancora disponibili pubblicamente. Tuttavia, nel novembre 2021, è stato annunciato l'avvio di uno studio clinico di fase II per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di Lu AG09222 nella prevenzione dell'emicrania (lo studio HOPE) del quale sono stati recentemente resi noti promettenti risultati preliminari.

Il trial HOPE di fase IIa è uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, disegnato per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di una singola infusione endovenosa di un anticorpo monoclonale anti-PACAP38. Lo studio prevede un periodo di trattamento in doppio cieco di 4 settimane e un periodo di follow-up di 8 settimane dopo l'ultima dose. In totale, 237 pazienti sono stati randomizzati nello studio finora. I primi risultati divulgati sono stati positivi, con una differenza statisticamente significativa ($p=0.01$) tra Lu AG09222 e il placebo nell'endpoint primario, ossia nella variazione media rispetto alla base nel numero di giorni di emicrania al mese durante le settimane 1-4. I risultati completi dello studio non sono ancora disponibili ma ulteriori analisi predefinite ed esplorative dei dati sono già in programma

per valutare il potenziale di questo farmaco nella prevenzione dell'emicrania in pazienti adulti. Anche sul versante tollerabilità, sebbene non siano ancora disponibili dati precisi, Lu AG09222 è stato generalmente ben tollerato, senza nessun nuovo evento avverso emergente.

Si tratta del primo risultato positivo ottenuto in fase clinica avanzata per un farmaco agente sul pathway del PACAP, che permetterà il passaggio nelle fasi successive di sviluppo. Questo farmaco, perciò, rappresenta una potenziale nuova opzione terapeutica, che mira a un percorso nell'emicrania diverso dalla classe di farmaci per il trattamento dell'emicrania basata sul CGRP. Infatti, il successo ottenuto con il CGRP potrebbe essere ripetuto con gli anticorpi contro il PACAP38, perché il percorso del PACAP nei modelli murini dell'emicrania è indipendente dal percorso del CGRP. Anche in questo caso, si tratta di un caso concreto di ricerca traslazionale, con ricerca preclinica e clinica strettamente correlate per lo sviluppo di trattamenti farmacologici.

L'introduzione di trattamenti basati sull'anti-CGRP ha rappresentato il progresso più significativo nella terapia dell'emicrania degli ultimi decenni. Con ottimismo, soprattutto alla luce dei recenti positivi risultati dei trial clinici, questo successo potrebbe essere replicato nei prossimi anni con gli anticorpi monoclonali mirati al blocco del pathway del PACAP, per garantire nuove opzioni terapeutiche, ben tollerate, per tutti i pazienti ma soprattutto in coloro che sono non-responsivi ai trattamenti anti-CGRP.

Bibliografia

1. Russo AF, Hay DL (2023) CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiol Rev* 103:1565-1644
2. Al-Hassany L, Goadsby PJ, Danser AHJ, MaassenVanDenBrink A (2022) Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs for migraine: how pharmacology might inform treatment decisions. *Lancet Neurol* 21:284-294

3. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK (2019) CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache* 59:659-681
4. Al-Hassany L, Boucherie DM, Creaney H, van Drie RWA, Farham F, Favaretto S, Gollion C, Grangeon L, Lyons H, Marschollek K, Onan D, Pensato U, Stanyer E, Waliszewska-Prosol M, Wiels W, Chen HZ, Amin FM, European Headache Federation School of Advanced S (2023) Future targets for migraine treatment beyond CGRP. *J Headache Pain* 24:76
5. Guo S, Ernstsens C, Hay-Schmidt A, Kristensen DM, Ashina M, Olesen J, Christensen SL (2022) PACAP signaling is not involved in GTN- and levromakalim-induced hypersensitivity in mouse models of migraine. *J Headache Pain* 23:155
6. Ernstsens C, Christensen SL, Rasmussen RH, Nielsen BS, Jansen-Olesen I, Olesen J, Kristensen DM (2022) The PACAP pathway is independent of CGRP in mouse models of migraine: possible new drug target? *Brain* 145:2450-2460
7. Rubio-Beltran E, Correnti E, Deen M, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Vigneri S, MaassenVanDenBrink A, Edvinsson L, European Headache Federation School of Advanced S (2018) PACAP38 and PAC(1) receptor blockade: a new target for headache? *J Headache Pain* 19:64
8. Rustichelli C, Lo Castro F, Baraldi C, Ferrari A (2020) Targeting pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) with monoclonal antibodies in migraine prevention: a brief review. *Expert Opin Investig Drugs* 29:1269-1275
9. Edvinsson L, Tajti J, Szalardy L, Vecsei L (2018) PACAP and its role in primary headaches. *J Headache Pain* 19:21
10. Jansen-Olesen I, Hougaard Pedersen S (2018) PACAP and its receptors in cranial arteries and mast cells. *J Headache Pain* 19:16
11. Ashina H, Guo S, Vollesen ALH, Ashina M (2017) PACAP38 in human models of primary headaches. *J Headache Pain* 18:110
12. Ghanizada H, Al-Karagholi MA, Arngim N, Olesen J, Ashina M (2020) PACAP27 induces migraine-like attacks in migraine patients. *Cephalalgia* 40:57-67
13. Amin FM, Schytz HW (2018) Transport of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide across the blood-brain barrier: implications for migraine. *J Headache Pain* 19:35
14. Chan KY, Baun M, de Vries R, van den Bogaerd AJ, Dirven CM, Danser AH, Jansen-Olesen I, Olesen J, Villalon CM, MaassenVanDenBrink A, Gupta S (2011) Pharmacological characterization of VIP and PACAP receptors in the human meningeal and coronary artery. *Cephalalgia* 31:181-189
15. Ashina M, Dolezil D, Bonner JH, Zhou L, Klatt J, Picard H, Mikol DD (2021) A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of AMG 301, a pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide PAC1 receptor monoclonal antibody for migraine prevention. *Cephalalgia* 41:33-44
16. Cong Z, Liang YL, Zhou Q, Darbalaei S, Zhao F, Feng W, Zhao L, Xu HE, Yang D, Wang MW (2022) Structural perspective of class B1 GPCR signaling. *Trends Pharmacol Sci* 43:321-334

UN REPORT DEL 21° CONGRESSO INTERNAZIONALE DELLE CEFALIEE IL SOLE CHE SORGE SULLE CEFALIEE

Gianluca Coppola

Sapienza Università di Roma Polo Pontino ICOT, Dipartimento di Scienze e Biotechnologie Medico-Chirurgiche, Latina

"Non è stato facile!". Organizzare un congresso internazionale non lo è, ma aver avuto l'opportunità di contribuire alla sua organizzazione non ha prezzo. Non è semplice mettere d'accordo ricercatori e clinici provenienti da diverse culture, con expertise diverse, con caratteri diversi, dover lasciare a casa, nostro malgrado, altri validissimi colleghi. E ancora, cercare di bilanciare la parte scientifica con quella clinica, soprattutto quando il congresso è dall'altra parte del mondo.

Non scontentare nessuno è stato il nostro mantra, il mio, quello di KC Brennan e quello di Hayrunnisa Bolay, ed aggiungerei 'per quanto possibile'. Certo il luogo era evocativo: Seoul in Corea del Sud. Pensare alla Corea del Sud significa pensare alla tecnologia, a smartphone, televisori, elettrodomestici, alle automobili. Non solo, oggi giorno significa anche pensare ai telefilm più in voga sulle varie piattaforme di streaming, a registi di film d'autore. Significa più di quanto si possa immaginare. Per noi della Scientific Program Committee, insieme al Presidente della International Headache Society (IHS), prof.ssa Cristina Tassorelli, è significato "Rising Sun over Headaches (Il Sole che Sorge sopra le Cefalee)" allo scopo di dirigersi "towards a global access to headache science, technology & healing (verso un accesso globale alla scienza, alla tecnologia e alla cura delle cefalee)".

Nella foto in prima pagina del programma, il prof. Min Kyung Chu, organizzatore locale, ha voluto due sim-

boli della città, il Gyeongbokgung, palazzo simbolo della storia imperiale della città, distrutto dai giapponesi e poi ricostruito, e la Seoul Tower, alta 236 metri e simbolo dell'anima più moderna del paese.

Al congresso hanno relazionato 122 esperti, il 34% di origine asiatica, il 39% europei, il 21% nordamericani, il 3% sudafricani ed il 3% africani, di cui il 45% di sesso femminile.

Gli argomenti discussi durante il congresso sono stati tra i più vari. Dopo sei teaching courses e la cerimonia di apertura presieduta dalla prof.ssa Tassorelli, la prof.ssa Gisela Terwindt è stata invitata a tenere una Special Lecture dal titolo "What do we know next about sex-related differences on headaches?".

Non è mancata la parte ludica con danze tradizionali e balli K-pop.

Tra le sessioni scientifiche in plenaria ci sono da menzionare quella sul "What's next after CGRP?", sui possibili biomarcatori per le cefalee, sulle cefalee associate ad eventi vascolari, sulle tecnologie emergenti nelle cefalee, su cosa abbiamo appreso dagli antagonisti del CGRP negli ultimi cinque anni, sui meccanismi emergenti e sul trattamento della cefalea post-traumatica e sulla morfologia e funzione del cervello emicranico.

Non sono mancate sessioni scientifiche parallele sugli argomenti più up-to-date del variegato mondo delle cefalee, tra le quali ha suscitato molto interesse quella intitolata "The scientific tales: how to create a career in the headache world", durante

la quale il prof. Peter J Goadsby e la giovane prof.ssa coreana Mi Ji Lee hanno parlato delle loro storie personali, esempi di come costruire un percorso scientifico serio e duraturo.

Si è parlato anche di comorbidità dell'emicrania, di nuove acquisizioni patofisiologiche della cefalea a grappolo, sottolineando le nuove evidenze di coinvolgimento delle strutture mesencefaliche, di come gestire il paziente cefalalgico quando non si hanno a disposizione monoclonali e triptani, di medicina complementare, di sistema immunitario e meningi, di fenotipi trigemino-vascolari rari e di nuovi approcci al trattamento di forme croniche farmacoresistenti di cefalea a grappolo.

I giovani dell'IHS si sono distinti nella sessione dedicata "Headache Trainees Excellence Tournament" e non sono mancate le sessioni dedicate alle cefalee in età evolutiva.

Il congresso si è concluso con il saluto del nuovo Presidente, il prof. Rami Burstein che resterà in carica per i prossimi 2 anni, e l'appuntamento per il prossimo congresso internazionale delle cefalee IHC 2025 a San Paolo, Brasile. Di certo non mancheremo! E voi?

"RISING SUN OVER HEADACHES - TOWARDS A GLOBAL ACCESS TO HEADACHE SCIENCE, TECHNOLOGY & HEALING" 14-17 SETTEMBRE 2023, SEOUL (COREA DEL SUD)

Domenico Cassano

L'emicrania rappresenta una delle patologie più intimamente interconnesse con le molteplici dimensioni dell'esistenza umana.

È all'emicrania di Zeus che va ricondotta, secondo la mitologia classica, la nascita della civiltà: dalla testa dolorante del padre degli dei, per una sorta di *gravidanza cerebrale*, nasce Atena, da Hillmann definita *anima mundi*, protettrice delle arti, della pace e della cauta intelligenza.

Un ulteriore esempio dei risvolti storici e metafisici di tale patologia è altresì fornito dalla stretta correlazione tra il percorso di vita e di pensiero di uno dei massimi pensatori del XIX secolo, Friedrich Nietzsche, e le forti emicranie di cui era sofferente.

Importanti informazioni al proposito sono desumibili dalla corrispondenza epistolare intercorsa con i due fedeli amici, il poeta ebreo Paul Rée e il teologo Franz Overbeck, nonché con la sorella Elisabeth, ai quali il Nostro si rivolge confidenzialmente firmandosi col nomignolo Fritz.



Fig. 1 – Foto di Friedrich Nietzsche nel 1882, a 38 anni

UNA DIAGNOSI INCERTA

I numerosi studi condotti al fine di definire con certezza di quale patologia fosse affetto il grande pensatore non sono giunti a tutt'oggi a evidenze conclusive. Purtroppo la copiosa letteratura prodotta è la riprova che il suo stato di salute è stato oggetto di interesse e fervore pari a quello con cui è stata esaminata il suo pensiero filosofico.

Risale all'età di 14 anni l'insorgenza di violenti attacchi di emicrania accompagnati da incoercibili conati di vomito nonché da una fastidiosa fotofobia che costringe il giovane a prolungate permanenze in camera al buio. In aggiunta subentra una patologia oculare che a 34 anni gli comporta una cecità quasi completa all'occhio destro.

Nel periodo successivo al 1880, intorno ai 38 anni (fig. 1), compare una sindrome depressiva ad andamento cronico con idee suicidarie, tanto che nel febbraio 1883 scrive all'amico Franz Overbeck: *"La canna di una rivoltella oggi è per me fonte di pensieri relativamente gradevoli"*.

Nel 1888 il quadro psicopatologico si complica con la comparsa di deliri e allucinazioni e, a seguire, un ingravescente declino cognitivo. Nel 1889, a soli 45 anni, viene ricoverato in diversi ospedali psichiatrici e formulata diagnosi di *"demenza paralitica"*, correlata alla sifilide.

Nel 2008, un interessante studio belga, nell'escludere tale malattia venerea, ipotizza la patologia neurologica nota con l'acronimo CADASIL (arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia) il che spiegherebbe sia la morte precoce del padre, già epilettico, a 36 anni per le conseguenze di un devastante *ictus cerebri*, sia quella del giovane fratellino.

LA CORRISPONDENZA EPISTOLARE

Il carteggio epistolare in questione copre l'arco di un ventennio: dalla primavera del 1868, allorché, appena ventiquattrenne, cominciano a manifestarsi i primi problemi di salute e realizza il primo incontro con la morfina, fino al Natale del 1888, periodo coincidente col suo crollo psichico. Traspaiono evidenti i duri sforzi di chi è costretto ad affrontare quotidianamente una tragica condizione *"umana, troppo umana"*.

In merito alle devastanti emicranie scrive: *"Ogni mattina dubito di arrivare alla fine della giornata. Io sono un semialienato afflitto da emicranie, cui la lunga solitudine ha del tutto sconvolto il cervello"*.

Esprime sfiducia nel poter debellare un'insonnia ostinata: *"Non dormo più. Poter dormire! Ma le più forti dosi dei sonniferi mi giovano altrettanto poco quanto le camminate di sei e otto ore"*.

Colto dalla disperazione, conclude: *"Questa sera prenderò tanto oppio da perdere la ragione"*.

Viaggiando tra la Svizzera e l'Italia, in cerca di un clima mite che potesse attenuare le sue cefalee, Nietzsche consulta famosi medici che gli prescrivono farmaci a base di oppio (Analgesici, Narcotici e Integratori), di cui la farmacopea dell'800 è ricca.

Altresì va segnalata una biasimevole pratica a cui il Nostro era avvezzo: il ricorso all'automedicazione, convinto com'era di conoscere e poter curare la sua malattia meglio di qualsiasi medico: *"Il Dr. Breiting, il primo medico di Genova, che mi è assai affezionato, mi ha prescritto il chinino; naturalmente me l'ero prescritto già da solo"*.

All'amica Resa von Schirnhofer confessa una brava compiuta nel corso del soggiorno a Rapallo (1882): effettuare prescrizioni a base di narcotici a firma *"dottor Nietzsche"*, peraltro sempre andate a buon fine (fig. 2).

Di fatto, l'assunzione incontrollata di oppioidi lo condurrà ben presto in un tunnel senza vie d'uscita, finendo col peggiorare irrimediabilmente il suo stato di salute.

Fig. 2 – Firma di Friedrich Nietzsche

IL CATALOGO È QUESTO

Nell'arco di un ventennio - dal 1868 al 1888 - il paziente Nietzsche assumerà di tutto. L'elenco di Analgesici, Narcotici e Sedativi è ben nutrito: *morfina, narceina* (alcaloide dell'oppio ad azione

narcotica e spasmolitica); *atropina* (allucinogena); *bromuro di potassio*, attivo a dosi prossime alla tossicità; *chinino* (tossico); *idrato di cloralio* (narcotico a base di etanolo, con effetti sedativi e centrali, determinante assuefazione e dipendenza); *laudano di hashish* (tintura a base di alcool e oppio).

Tra gli Integratori, da lui definiti *"armi secondarie di combattimento"*, citiamo: il *fosfato di ferro*, *fosfato di potassio*, *solfo di sodio*, *nitrato di sodio*.

Per finire, un misterioso narcotico orientale (probabilmente cocaina) procuratogli da *"un certo olandese"* incontrato nel corso di uno dei numerosi soggiorni a Sils Maria, località estiva preferita.

UNA SALUTE SEMPRE PIÙ PRECARIA

A partire dal 1882 le sue condizioni di salute vanno progressivamente peggiorando: in un incontro con l'amica Resa nell'agosto del 1884 a Sils-Maria, il filosofo, pallido e visibilmente stravolto per le insostenibili sofferenze, le confida di essere in preda a strane *"visioni di fiori che crescono intrecciati"*, nonché del timore di essere affetto della stessa malattia del padre.

E così, in perenne bilico tra sbalzi di umore e devastanti emicranie, Nietzsche si mostra sempre più dedito all'assunzione di *"enormi dosi di oppio"*, in particolare il Cloralio.

In una missiva datata 17 settembre 1888 rassicura la sorella Elisabeth sugli effetti positivi del prodotto: *"Invece di perdere per questo l'intelletto, sembra che lo stia finalmente riacquistando. [...] Sul finire di quest'estate fallita, potrei finalmente concludere qualcosa. Però, si intende, con l'aiuto del cloralio. Oh, non aver paura! Sono prudente! Pensa piuttosto che devo condurre a termine piani immensi, perciò non posso sprecare neppure un giorno. D'altronde il cloralio non è dannoso, come hai sempre temuto: tutti i medici lo dicono"*.

A riprova di ciò, Nietzsche dava alle stampe le grandi opere dell'ultimo periodo: *La gaia scienza* (1882), *Così parlò Zarathustra* (1885), *Aldilà del bene e del male* (1886), *Genealogia della morale* (1887), *Il crepuscolo degli idoli*, *L'Anticristo ed Ecce Homo* (1888).

IL CROLLO PSICHICO

A distanza di appena quattro mesi dall'invio della rassicurante lettera alla sorella, nella giornata del 3 gennaio 1889 a Torino, in piazza Carignano, compie un eclatante gesto che segnerà l'esordio della sua insanità mentale: nel tentativo di difendere un cavallo dalle frustrate di un vetturino, colto da compassione, in preda a una crisi di pianto, getta le sue braccia al collo del destriero, cadendo subito dopo a terra privo di conoscenza.

ALL'OMBRA DEL SUPERUOMO

Nietzsche afferma che alla *"scuola del grande dolore"* si dischiudono *"sublimi rivelazioni"*: la sua vicenda umana insegna che è possibile trasformare i luoghi della sofferenza in luoghi della rinascita. Al *Filosofo col martello*, teorico del Superuomo (*Übermensch*), colui che nei suoi scritti invita a prendere di petto le asprezze della vita, a smontarla e ricostruirla senza mediazioni e illusioni, va il tributo di una meritata gratitudine: il plauso corale, il serto della gloria e la memoria perenne nei limbi senza tempo della conoscenza.

EVENTI

SCUOLA SUPERIORE INTERDISCIPLINARE DELLE CEFALIEE

NEUROPSICODIAGNOSTICA E CEFALIEE RARE IN ETÀ EVOLUTIVA

Corso FAD 7 e Corso FAD 8: 20 ottobre 2023

Coordinatori: Prof. Vincenzo Guidetti, Dott. Vincenzo Raieli, Dott. Vittorio Sciricchio
Per programma e iscrizione consultare il sito: www.sisc.it

CORSO DI PERFEZIONAMENTO UNIVERSITARIO

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALLE CEFALIEE: ASPETTI PSICOLOGICI, GESTIONALI ED EDUCATIVO/RIABILITATIVI

I Edizione Anno Accademico 2023-2024

Per informazioni:

Consorzio Universitario Humanitas
Via della Conciliazione, 22, 00166 Roma
Telefono: 06 3224818
Mail: master@consorziohumanitas.com
Web: www.consorziohumanitas.com

WEBINAR

INNOVAZIONE DELLA RICERCA CLINICA: FONDAMENTI E PROSPETTIVE FUTURE

06/10/2023 e 13/10/2023 ore 14:00-18:00

Maggiori informazioni sul sito www.sisc.it

EVENTI SEZIONI REGIONALI

CONGRESSO REGIONALE SISC LAZIO MOLISE L'EMICRANIA OGGI: GUARDIAMO AL FUTURO ANCORATI AL PASSATO

Monte Porzio Catone (RM), 11 novembre 2023

Per programma e iscrizione consultare il sito:

www.sisc.it

CONGRESSI

17th European Headache Federation Congress

06-09 December 2023 - Barcelona/Spain

Website: www.headache-congress.org/

26th World Congress of Neurology (WCN 2023)

Montreal, Canada 15 - 19 October 2023

53° Congresso SIN Napoli 2023

Napoli, 21 - 24 ottobre 2023

Ulteriori informazioni: 53° Congresso SIN



Giornale delle Cefalee

ANNO XIX • N. 3 OTTOBRE • 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 Prudeniano

Membri: Valeria Caponnetto, Gianluca Coppola, Antonello D'Attoma, Luigi Francesco Iannone, Agnese Onofri, Vincenzo Raieli, Gabriele Sebastianelli, 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).