

Le cefalee



LIVIO MECIANI

Introduzione

Il dolore localizzato al capo (ossia la cefalea) costituisce - salvo i casi sicuramente traumatici - un problema molto frequente, basta citare i testi classici e successivamente quelli abbastanza recenti (1 - 39).

Senonché, dal punto di vista eziopatogenetico, tale problema non è ancora stato completamente risolto, tant'è vero che:

- dal 1962 fino ad oggi si sono susseguite molte classificazioni quale indice dell'evoluzione sistematica delle concezioni in tema di cefalee (40 - 49);
- dal canto loro i numerosi volumi (1 - 39) consultati hanno costantemente modificato il proprio testo in funzione

delle acquisizioni che man mano venivano acquisite. D'altra parte occorre innanzitutto precisare che, vista la sua vulnerabilità, la testa rappresenta il punto del corpo ove sussistono più fitti i sensori per il dolore; in secondo luogo le circolazioni cerebrale e meningea risultano particolarmente ricche di tali sensori; cosicché non vi sono dubbi sul fatto che il capo costituisca l'area ove sono maggiormente concentrate le possibilità di presentare un dolore.

Le cefalee non traumatiche rappresentano tuttavia un cospicuo problema vista la loro insorgenza spontanea, ossia senza che sia possibile - almeno inizialmente - individuarne il processo produttivo. E' ovvio che intendo riferirmi

alle cosiddette cefalee essenziali (dette anche "primarie": vedansi gli schemi n.° 1 e 2), ossia a quei disturbi che insorgono apparentemente "sinecausa", mentre nella realtà dipendono sempre da un "quid patologico" (locale o generale) che a tutta prima il medico non è quasi mai in grado di individuare.

Esiste pertanto a mio avviso, la stretta necessità di introdurre una vera "cultura delle cefalee", che eviti al paziente di curarsi da solo e per troppo tempo mediante il - sempre insufficiente - impiego degli analgesici. In questi casi infatti, il disturbo regolarmente e progressivamente peggiora in modo tale che cronicizzando, di-

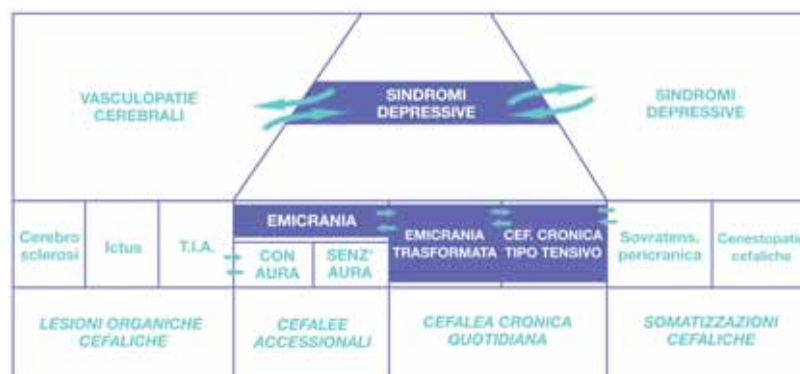
venta assai difficile da curare. Per una "cultura" delle cefalee. La vignetta che viene qui riportata (tratta da J.Graham : Treatment of migraine - Little Brown and Co. - Boston 1955) dimostra come fin da allora il cosiddetto "elefante-cefalea" venisse considerato da molti punti di vista: e questo in funzione sia della sua patogenesi, sia delle varie "specializzazioni" di ciascun medico. Il che documenta al di là di ogni dubbio, la necessità attuale di creare una "cultura delle cefalee" perché altrimenti - proprio in funzione del (quasi) caos eziopatogenetico tutt'ora esistente - risulterebbe ben difficile qualsiasi orientamento. Comincerò quindi con l'affermare nove punti fondamentali:

1° Quasi nessun profano conosce il principio secondo cui le cefalee si suddividono in due categorie: a - le cefalee primarie (molto tipico il cosiddetto "attacco emicranico"), costituenti circa l'80% dei vari e cosiddetti "mal di testa"; b - le cefalee secondarie, rappresentanti soltanto il 20% (circa) di tutti i casi.

2° Le cefalee dovrebbero essere considerate quali malattie sociali perché colpiscono qualcosa come il 20% della popolazione: cioè circa 12 milioni di persone. Il che determina una incalcolabile perdita di produttività individuale ed un fortissimo carico di spese sanitarie. Purtroppo questa innegabile situazione sembra interessare ben poco le Autorità preposte allo scopo, con il risultato di non giungere al riconoscimento di una condizione di "vita patologica", che invece dovrebbe essere messa sullo stesso piano ad esempio, dell'ipertensione arteriosa.

3° Le cefalee secondarie costitui-

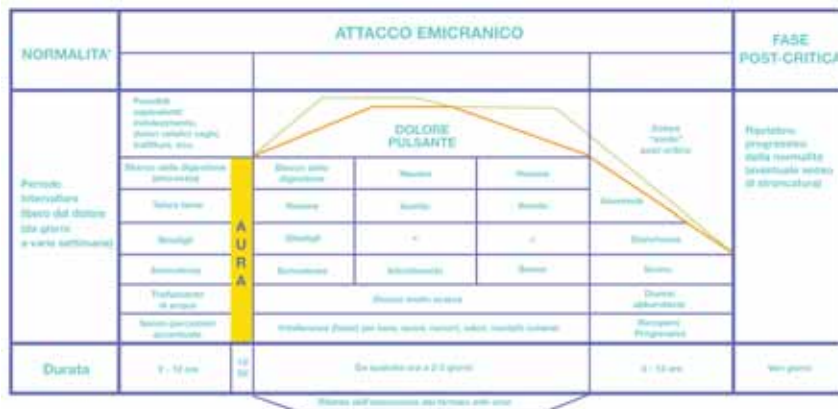
TAB.1:



Rapporti fra le "cefalee primarie", le sindromi depressive e le vasculopatie cerebrali.

- 1° L'emicrania è da considerarsi come la "cefalea accessionale" più tipica
- 2° Qualora l'emicrania si "trasformi", essa assume le caratteristiche della "cefalea cronica quotidiana" e generalmente perde la caratteristica di colpire metà della testa: diventa, infatti, quasi sempre "totocefalica".
- 3° La cefalea cronica di tipo tensivo non è stata completamente chiarita nella sua essenza, tuttavia - a parte la componente genetica - sembra, analogamente all'emicrania, dipendere da un "disturbo" della regolazione mesencefalo-bulbare della percezione dolorosa.
- 4° Sono da considerarsi come "somatizzazioni cefaliche" la sensazione di sovratensione pericranica e tutte le cenestopatie cefaliche.
- 5° Costituiscono delle vere e proprie "lesioni organiche cefaliche" la cerebrosclerosi (abituamente "senile"), l'ictus ed i vari tipi di TIA: osservando che l'emicrania "con aura" può più facilmente, rispetto a quella senz'aura, esporre il soggetto alla comparsa di un TIA. Nell'ambito delle sofferenze dolorose acute e spontanee, che possono colpire il capo, vi sono tre gruppi di malattie che in qualche modo possono essere fra loro collegate così da creare parecchie perplessità di tipo diagnostico differenziale: non raramente infatti i confini, che le separano, si presentano alquanto "sfumati". Nel complesso delle cefalee primarie, ad esempio, l'emicrania è considerabile alla stregua di una sofferenza della circolazione cerebrale, poiché gli "attacchi" sono costituiti ad un tempo da una sorta di bufera vascolare associata ad una bufera biochimica neuronale, la cui collocazione corrisponderebbe ad un'area sub-corticale piuttosto vagamente denominata "generatore emicranico" (situata probabilmente a livello del bulbo e comprendente tutti i molteplici "nuclei del rafe"). Se poi è presente l'aura (fenomeno ancor oggi non del tutto chiarito, basato tuttavia su di una particolare forma di arteriolo-costrizione ad andamento corticale postero-anteriore), la situazione presenterebbe confini incerti verso le forme di franca "ischemia cerebrale transitoria", cioè ad un qualcosa che li avvicinerrebbe ai temutissimi TIA: basti pensare infatti alle non così rare forme di aura con difficoltà nel reperimento e/o nell'articolazione della parola, fino a quelle caratterizzate da momentanee emiparesi. D'altra parte proprio i TIA possono essere l'anticamera di un vero ictus cerebrale, ed entrambi i fenomeni possono associarsi, o provocare nel tempo, una involuzione cerebrale sclerotica, spesso associata alla demenza. Inoltre l'emicrania con aura sembra possa costituire un solido fattore di rischio verso l'evenienza di un ictus, com'è il caso delle giovani donne, che assumono la pillola anticoncezionale e contemporaneamente fumano ogni giorno parecchie sigarette. L'emicrania, peraltro - qualora non sia gestita in modo adeguato - evolve negativamente nella cosiddetta emicrania trasformata, le cui principali espressioni sono la modificazione del dolore da critico a sub-continuo e la frequente associazione con una cefalea intercritica di tipo tensivo. Se poi si passa alla considerazione della vera cefalea cronica di tipo "tensivo", non può essere disconosciuto il suo stretto e costante collegamento con la psico-nevrosi depressiva, vista la scadente qualità di vita, che si determina regolarmente in chiunque soffra per un qualsiasi dolore continuo. Psico-nevrosi che, in modo quasi costante provoca la comparsa di somatizzazioni multiple, che nei soggetti cefalalgici cronici vengono "proiettate" prevalentemente al capo, sotto forma di abnormi e fastidiose sensazioni responsabili di un perfetto circolo vizioso di auto-mantenimento e talora di auto-aggravamento. D'altronde è ben noto che le sindromi depressive si associano in modo frequente ad un "mal di testa" secondario, definito (forse un po' malamente) come cefalea psicogena. Il tutto tenendo ben calcolo del fatto che sia l'emicrania, sia la cefalea di tipo tensivo sembrano essere caratterizzate da un comune denominatore rappresentato da un deficit (probabilmente costituzionale ed in parecchi casi eredo-famigliare) nel funzionamento del sistema nocicettivo, cioè dal meccanismo - strettamente neuronale - preposto al controllo del dolore. Meccanismo principalmente costituito dalla produzione di endorfine e di serotonina, le cui influenze sui "centri vegetativi" e sul "tono dell'umore" sono molto ben conosciuti.

TAB.2



La successione degli eventi che concretano l'attacco emicranico è costituita da:

a - Prodromi: la cui durata oscilla da 2 a 12 ore circa.

La sintomatologia non è costante (l'inizio, infatti, può esser senza prodromi). Se tale sintomatologia compare, essa è variabilmente rappresentata da:

- Possibili equivalenti del dolore (indolenzimento del capo e/o della nuca; dolori vaghi senza sede precisa; trafitture varie).
- Blocco della digestione (anoressia, ma talvolta impulsi bulimici). Sovente questa sintomatologia orienta il paziente a considerare come responsabile dell'attacco emicranico l'insieme dei disturbi digestivi.
- Sbadigli e/o sonnolenza.
- Accentuazione di tutte le senso-percezioni.
- Irritabilità (specialmente come "sindrome pre-mestruale").
- Diminuzione della diuresi.

Durante la fase prodromica può comparire l'AURA (oftalmica, o neuro-ischemica), la cui durata varia da 15 a 30 minuti: esistono tuttavia casi di "aura prolungata", che possono durare parecchie ore.

b - Crisi dolorosa: la cui durata oscilla da qualche ora a 2-3 giorni.

La sintomatologia è caratterizzata da:

- Dolore pulsante emicranico (cioè monolaterale destro, o sinistro). Spesso irradiato:
 - anteriormente: lungo la 1^a e talora la 2^a e la 3^a branca del trigemino;
 - posteriormente: alla nuca ed eventualmente al collo ed alle spalle.
- Nausea, spesso fino al vomito (talora di tipo "biliare").
- Sbadigli e/o sonnolenza (talvolta "sonno riparatore" con risveglio a crisi terminata).
- Intontimento, difficoltà di concentrazione e di relazionare con il mondo circostante.
- Vertigini, oppure sensazione soggettiva di instabilità del proprio equilibrio.
- Sensofobie (per luce, suoni, rumori, odori, contatti cutanei).
- Isolamento soggettivo (con ritiro al buio ed immobilità).
- Persistenza dell'oliguria.

c - Sequele: la cui durata varia da 2 a 12 ore circa.

- Dolore cosidetto "sordo" e pesantezza del capo.
- Astenia più o meno profonda (cenestesi a tipo di "stroncatura"; con progressivo recupero).
- Diuresi abbondante (talvolta profusa).
- Diminuzione, fino a scomparsa, della nausea.

L'eventuale ritardo nell'assunzione dei farmaci specifici, cioè in grado di "stroncare" la crisi, ne allunga le fasi tanto di dolore pulsante, quanto di dolore post critico.

scono soltanto uno dei differenti sintomi della malattia di base" che deve essere quindi individuata al fine di porre una diagnosi esatta ed instaurare così un'adeguata te-

rapia: altrimenti la cefalea inesorabilmente persiste. Per esempio: l'ipertensione arteriosa, il periodo mestruale, le artropatie cervicali, il cosiddetto "raffreddore" le sinu-

siti e soprattutto qualsiasi tipo di febbre (dalla semplice influenza, alle più gravi forme febbrili) possono associarsi al "mal di testa" ed esserne tanto la spia iniziale, quanto la dipendenza da una condizione di malattia in atto, che impone ovviamente di attuare una terapia efficace.

4° Tutti gli esami che vengono consigliati dal medico, sono finalizzati soltanto a scoprire se la cefalea sia provocata da qualche forma morbosa diversa dalla cosiddetta cefalea essenziale: la cui individuazione è indispensabile per prescrivere una cura adeguata. Tali esami non servono assolutamente a nulla qualora siano effettuati coltivando l'illusione, purtroppo presente in tutti i cefalalgici - di scoprire quale sia la causa originaria della propria cefalea primaria, cioè della forma morbosa di cui purtroppo, non si conoscono a tutt'oggi le "cause prime".

5° Le cefalee primarie - e questo in genere nessun "profano" (e talora anche qualche non profano) ne è a conoscenza - rappresentano un vero mistero che a tutt'oggi la scienza medica non è riuscita ad individuare. E ciò anche se alcuni meccanismi sono stati riconosciuti, mentre la vera essenza del fenomeno è del tutto sconosciuta. Due infatti sono le cause primitive, che (si fa per dire) sono state individuate: ossia lo stress ed il sovraccarico psico-emotivo. Ma si tratta purtroppo di disturbi in se stessi, altrettanto misteriosi. Attribuire perciò ad essi l'origine delle cefalee primarie significa attribuire qualcosa di reale come l'attacco emicranico ad un qualcosa a sua volta di "evanescente": come ad esempio, la quotidiana pressione esistenziale,

oppure la stigmatte caratteriale cosiddetta ansiosa. Le quali sono entrambe, principalmente correlate alla personalità del malato cefalalgico, cioè alla sua costituzione e probabilmente (per una certa parte) al suo patrimonio genetico.

6° Occorre inoltre tener presente che qualsiasi cefalea coinvolge sempre tutto l'organismo.

Infatti il dolore localizzato al capo influenza due tipi di equilibrio:

a - l'equilibrio psico-emotivo in

dependenti entrambi dalla trasformazione della cefalea intermittente in cefalea cronica. Ed è tipica in questo senso la cosiddetta -emicrania trasformata- (che tratterò più oltre) fra le cui concause sussiste uno stato veramente "fobico" nei confronti tanto del mal di testa, quanto delle conseguenze ad esso collegate;

b - l'equilibrio cardio-vascolare, poiché - com'è ben noto - il dolore intenso può provocare (specialmente nei soggetti predisposti,

rendendo ancor più complessa l'individuazione dell'eziopatogenesi) sono quattro e precisamente:

a - L'ipotesi vascolare, ormai classica (ed in parte superata quanto ad elemento determinante della sindrome cefalalgica), che si basava sull'interpretazione del fatto che il dolore dipendesse principalmente da una vasodilatazione arteriosa (e probabilmente anche venosa) tanto delle meningi, quanto (forse) della parte super-



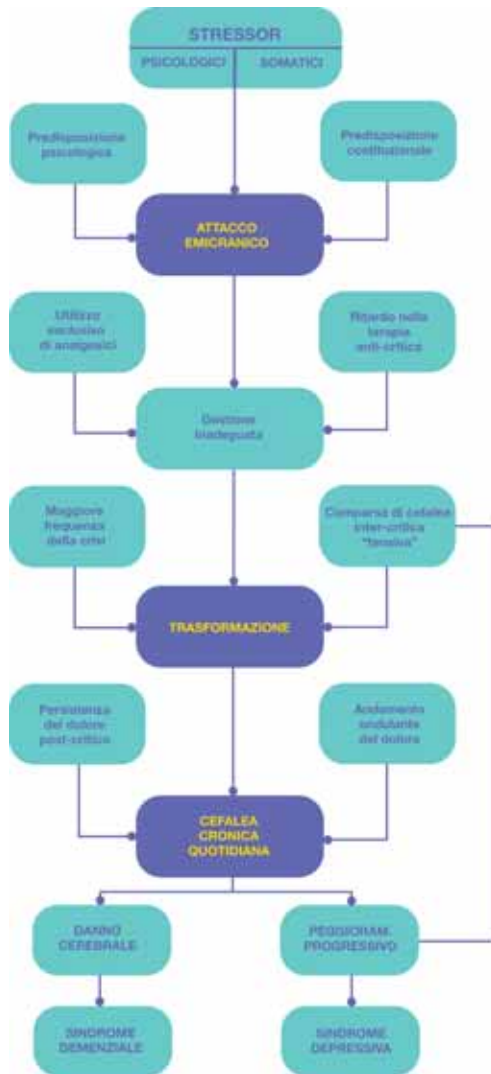
quanto si tratta sempre di un distress piuttosto violento, che ogni volta turba piuttosto profondamente l'emotività personale. Se poi il soggetto soffre di per se di una psiconevrosi (ed oggi sono davvero parecchi quelli che ne soffrono), oppure se tale è diventato - cioè uno psico-nevrotizzato come conseguenza della scadente qualità di vita che la cefalea gli concede, è possibile che il quadro clinico si complichino presentando la sintomatologia tipica della "sindrome di ansia acuta", talora con veri e propri "attacchi di panico",

o addirittura cardiopatici) una consistente accelerazione della frequenza cardiaca ed un possibile aumento della pressione arteriosa: il che può costituire un certo imbarazzo diagnostico (soprattutto quando ci si trova di fronte ad un soggetto "over 50") dal momento che la cefalea acuta può entrare nel contesto sintomatologico sia della crisi ipertensiva, sia di un possibile TIA.

7° Sempre a proposito di cefalee primarie, le ipotesi che si contendono il primato (e che probabilmente si integrano vicendevol-

fici della massa cerebrale. Non veniva tuttavia spiegato il perché la vasodilatazione si determinasse: a meno che non si ricorresse da un lato alla solita reazione da stress (che "tutto e nulla" spiega contemporaneamente) e da un altro lato all'ipotesi (ben lungi dall'esser dimostrata) che il soggetto cefalalgico producesse un quantitativo inferiore di sostanze regolatrici della nocicezione e cioè la serotonina (50 - 56) e le cosiddette "morfine naturali" (endorfine, encefaline, ecc.). In sostanza si concludeva che il cefalalgico

FIG.3:



Gli "stressors", tanto psicologici, quanto somatici (psico-stress e somato-stress) sono in grado di scatenare un attacco emicranico: sempreché il soggetto presenti una predisposizione non solo psicologica (ad esempio: l'individuo "ansioso"), ma anche costituzionale (come sono, infatti, i soggetti prone all'emicrania perché iperalgesici, cioè con insufficienza del sistema di controllo del dolore). Se poi si associa una inadeguata gestione della sindrome dolorosa, dovuta ad esempio ad una troppo lunga assunzione di analgesici, nonché ad un ritardo nella terapia anti-critica (generalmente imputabili al fatto che il soggetto tarda troppo a lungo nel consultare il medico), si verifica l'inesorabile trasformazione dell'emicrania, che per sua natura è invece sporadica, ossia colpisce mediante crisi intervallate da periodi più o meno lunghi, privi di dolore. La trasformazione avviene mediante l'instaurazione di una cefalea cronica quotidiana, perché: da un lato le crisi diventano più frequenti ed aumentano di intensità, mentre da un altro lato compare sistematicamente la sovrapposizione di una cefalea cronica di tipo tensivo, dovuta senza dubbio alla pessima qualità di vita, cui sono costretti questi pazienti. D'altra parte non bisogna dimenticare che questi soggetti vanno incontro ad importanti danni cerebrali (si veda lo schema successivo), i quali possono portare ad una sindrome (anche larvata) di tipo demenziale, e comunque sono sempre persone, che vanno certamente incontro ad una seria sindrome depressiva.

li - nel cefalalgico sussista un mal funzionamento del complesso dei nuclei sottocorticali incorporati nel cosiddetto "generatore emicranico" e costituiti dal grigio peri-aqueductale, dai nuclei del rafe, dal locus ceruleus e dal bulbo mesencefalico del trigemino. Quali - sollecitati dai vari fattori scatenanti, fra cui va citata la cosiddetta sovra-tensione psico-emozionale da stress - diverrebbero responsabili dell'insorgenza di una disfunzione, proiettata poi tramite il talamo, alla corteccia sensoriale trigeminale. Al che si assocerebbe una sorta di "crollo" del sistema anti-nocicettivo (soprattutto: endorfine, encefaline e serotonina), sicché ne scaturirebbe quel particolare tipo di dolore noto come "cefalea".

d - L'ipotesi canalopatica, assai moderna e basata sulla constatazione che un gruppo di ricerche "neuronal" avrebbe stabilito che una delle cause della comparsa della cefalea va ricercata in una particolare disfunzione del tratto spinale del nucleo trigeminale: disfunzione dipendente da un disturbo della locale trasmissione neuronale, la quale provocherebbe un eccesso di "liberazione" del CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide). In sostanza l'emicrania (e le cefalee ad essa correlate) sarebbe da ascrivere, forse per un errore genetico, ad una sofferenza sita nel canale, che determina la fuoriuscita di questo speciale neuro-trasmittitore (da qui il nome di "canalopatia"): sofferenza suffragata dal fatto che, farmacologicamente i triplani ed altri farmaci - dei quali non è ancora terminata la sperimentazione (ossia il BIBN4096BS, il telcagepant, l'olcegepant ed il tornabersat: 188-

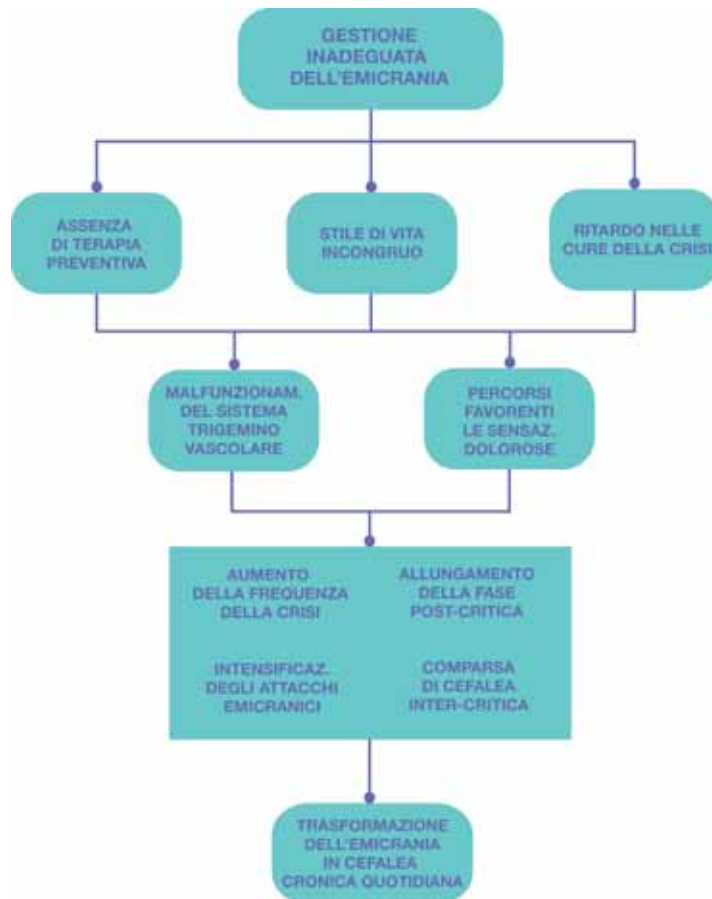
fosse un iperalgico congenito: il che potrebbe esser sostenuto (ma geneticamente per ora non dimostrato) dalla frequente "famigliarità" della cefalea, la quale tuttavia potrebbe dipendere da tutt'altro motivo.

b - L'ipotesi piastrinica, che si rifarebbe ad un impulso neuronale "anomalo" responsabile della genesi di un'iperaggregabilità piastrinica, che sarebbe a sua volta responsabile di una forte liberazione di prostaglandine, notoriamente

te sensibilizzatrici delle terminazioni sensoriali dolorifiche. Siccome il capo rappresenta la zona più ricca di tali terminazioni, si spiegherebbe il perché della comparsa della cefalea: senonché anche in questo caso non viene spiegato il perché si determini l'anomalia dell'impulso neuronale.

c - L'ipotesi neuronale, che si fonderebbe sulla constatazione che - in base a moderne osservazioni di "imaging" circolatorie cerebrali

FIG.4:



L'evoluzione peggiorativa dell'emicrania dipende principalmente da una inadeguatezza della sua gestione. Il che dipende solitamente da tre fattori:

- a - L'assenza di una terapia preventiva delle crisi, che vengono curate soltanto nella loro forma di dolore acuto, ma non come profilassi dell'attacco.
- b - La persistenza di uno stile di vita incongruo (fumo, disordini alimentari, dieta erronea, persistenza di fattori stressanti, ecc., ecc.).
- c - Il sistematico ritardo nella cura delle crisi, che non vengono trattate se non quando si esprimono in modo parossistico (farmacofobia, timori tossicologici, ecc.).

Tali fattori provocano a loro volta due conseguenze, ossia:
 1° Malfunzionamento del sistema trigemino-vascolare, che viene indotto a produrre una maggiore quantità di "peptidi vasodilatatori" e quindi ad accentuare la componente "vasomotoria" delle crisi.

2° Ulteriore deficit nel fisiologico sistema di auto-controllo del dolore, (legato principalmente alla normale produzione di endorfine, encefaline e serotonina) perché - oltre al crollo di questi neuro-trasmittitori - si creano nuovi percorsi sinaptici favorevoli le sensazioni dolorose.

Tutto questo provoca quattro fenomeni clinici e cioè:

- L'aumento della frequenza delle crisi (che fra loro si avvicinano).
- L'intensificazione degli attacchi dolorosi.
- L'allungamento della fase post-critica.
- Comparsa di una cefalea tensiva intercritica.

Cosicché si determina la trasformazione dell'emicrania in cefalea cronica quotidiana.

191) sono i soli che (quasi sempre) riescono a stroncare la crisi emicranica perché sono i soli in grado di bloccare la liberazione del CGRP. Probabilmente la estremamente complessa patogenesi delle cefalee trae conforto da tutte e quattro queste ipotesi, poiché appare verosimile come - accanto alla vasodilatazione ed all'iperaggregazione piastrinica - possa sussistere anche un malfunzionamento sub-corticale del segmento mesencefalo-bulbare, che si concreterebbe in una su-

per-produzione di CGRP.

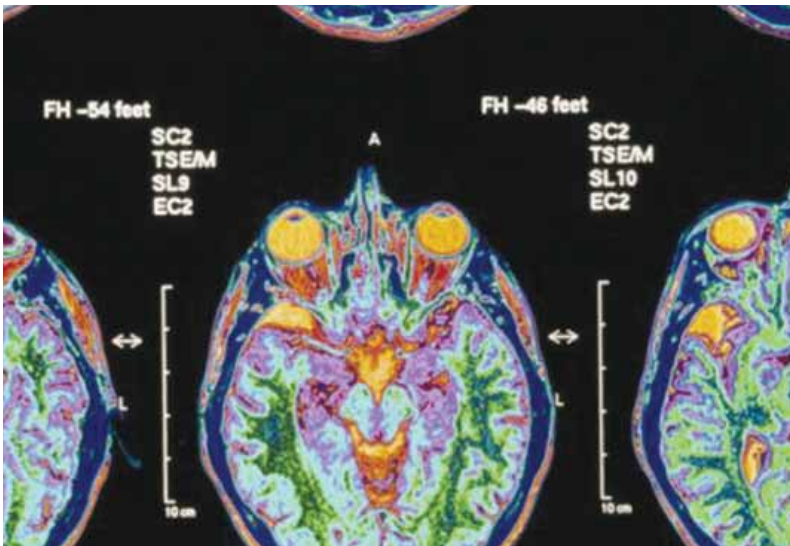
8° E' molto importante considerare che il cefalalgico - specialmente in fase acuta - non riesce ad esprimere la propria personalità, cioè non riesce ad instaurare e mantenere le proprie relazioni con il mondo circostante. Non solo, ma non riesce neppure a leggere, a studiare, ad apprendere, a memorizzare, a ricordare ed a "produrre": il che in ultima analisi significa "non vivere" durante l'espressione della propria malattia, cioè durante le "crisi".

9° Da ultimo va menzionato il fatto che, fra i numerosi errori commessi in tema di eziopatogenesi, va inclusa anche l'abitudine (soprattutto presso i "profani") di considerare come causali quelli che invece sono soltanto dei fattori scatenanti, ossia: lo "stress"; la sovraresponsabilizzazione; l'ansia e la depressione; il fumo; le incongruenze dietetiche come l'abuso di alcool; l'insonnia; le metereopatie; il periodo mestruale; ecc., ecc. Ci si potrebbe chiedere a chi dovrebbe esser demandato

il compito di concretare questa forma di "cultura delle cefalee". Indubbiamente il maggior impegno dovrebbe esser demandato all'educazione sanitaria, intesa nel senso più vasto della parola e quindi soprattutto alla scuola. Tuttavia occorre riconoscerlo, proprio la scuola si rivela insufficiente nel dimostrare di esser all'altezza dei tempi moderni quando si tratta di un'altra essenziale forma di educazione, cioè quella "sessuale" (il che viene documentato dall'attuale impressionante

zione del dolore, che nei primi tempi era situato nella metà della testa (dove, appunto, il suo nome) e si configura poi (allorché si "trasforma") come un dolore di tipo toto-cefalico; o si "trasforma" come conseguenza di una gestione inadeguata della malattia iniziale (vedasi lo schema n.4) perché mancano: un'assenza di terapia "preventiva"; uno stile di vita incongruo; un ritardo nella terapia della crisi, che esige invece uno stroncamento immediato dell'attacco.

mata" non è facile, soprattutto quando il paziente descrive i propri disturbi in modo disordinato; non ha tenuto un diario (almeno per quel che riguarda i giorni durante i quali presenta un dolore più intenso) ed eventualmente si presenta alla visita medica sprovvisto di esami abbastanza recenti: in sostanza non si è adoperato al fine di facilitare la diagnosi, che può rimanere quindi ed almeno inizialmente, piuttosto vaga. Occorre evidentemente raccogliere scrupolosamente l'anamnesi: il



aumento, in Italia, della sieropositività verso il virus HIV).
Questioni eziopatogenetiche: l'emicrania "trasformata" (106 - 115). Si definisce come "emicrania trasformata" (vedasi lo schema n.°3} quella particolare situazione caratterizzata dal fatto che: o l'emicrania perde una delle sue caratteristiche distintive e cioè quella di presentarsi sotto forma di crisi (della durata da qualche ora a due-tre giorni) e diventa una cefalea cronica quotidiana; o perde anche la tipica localizza-

Il che si associa frequentemente a plurime manifestazioni sintomatologiche di tipo tanto psichico, quanto somatico, quali: timore e preoccupazione di presentare un tumore cerebrale; nausea e vomito sovente incoercibili; disturbi cardiovascolari (fra cui tachiaritmia ed ipertensione arteriosa); dispnea di tipo prevalentemente "sospirato"; difficoltà relazionali eventualmente correlate a precedenti o persistenti alterazioni visive; disartrie; ecc., ecc. La diagnosi di emicrania "trasfor-

che però - qualora il soggetto ricorra ad un Pronto Soccorso perché il dolore al capo si configura in modo drammatico (si veda più oltre) - risulta piuttosto difficile in funzione dell'urgenza di operare in modo tale che il paziente possa usufruire (almeno momentaneamente) di un'adeguata terapia analgesica. Sarà quindi in un momento successivo che il paziente - opportunamente "sondato" - potrà ottenere una congrua diagnosi ed esser avviato alla giusta terapia. Il che generalmente si con-

creta con un più o meno cospicuo miglioramento, ma ben difficilmente con la cosiddetta guarigione "completa".

E ciò proprio in funzione della cronicizzazione di una malattia che - inizialmente con il carattere delle crisi estemporanee (spesso a soluzione spontanea) - finisce per modificarsi assumendo le caratteristiche appunto, della trasformazione in forma cronica, sovente irriducibile. I motivi fisiopatologici di questa eventualità sono così riassumibili (vedasi lo schema n.° 5):

meningea propria (forse congenitamente) dei cefalalgici.

Entrambi i fenomeni simultaneamente provocano una cosiddetta "flogosi sterile", che determina un'attivazione tanto dei mastociti, quanto dei leucociti; una parte dei quali fatalmente, va incontro alla diapedesi, alla degranulazione ed al disfacimento, le cui conseguenze possono essere configurate in una vera e propria bufera biochimica.

3° Contemporaneamente la flogosi sterile provoca un'inversione nella liberazione di altri peptidi

ro che mantengono vivace la disfunzione mesencefalo-bulbare.

- Alcuni enzimi proteolitici come le endoproteasi e le fosforilkinasi che concorrono nel determinare il disfacimento dei mastociti e soprattutto dei leucociti, a sua volta responsabile dell'intensificazione dell'anzidetta "bufera biochimica".

- Parecchie sostanze flogogene (contemporaneamente vasodilatatrici) fra le quali non può non esser citato, vista la sua importanza biochimica, il 5 Tumor Necrosis Factor alfa.

- I peptidi vasodilatatori, che vanno ad alimentare la persistenza della vasodi-



1° Il persistere nel senso più generale della parola dello stress (ossia la sua cronicizzazione), oppure del suo equivalente (cioè la sovra-responsabilizzazione) provocano - per vie tutt'ora sconosciute - una persistente disfunzione mesencefalo-bulbare.

2° Ciò determina due conseguenze e precisamente:

- una iper-liberazione di Calcitonin Gene Related Peptide (si veda quanto detto in precedenza)
- una sindrome da ri-perfusione dovuta all'iper-reattività vascolare encefalo-

vasodilatatori (cosiddetta "liberazione anti-dromica"), la quale concorre cospicuamente nel mantenere persistente sia la vasodilatazione meningo-encefalica, sia la disfunzione mesencefalo-bulbare.

4° L'anzidetta "bufera biochimica" provoca la sovra-produzione (e pertanto la liberazione) di quattro importanti entità biologiche, ossia:

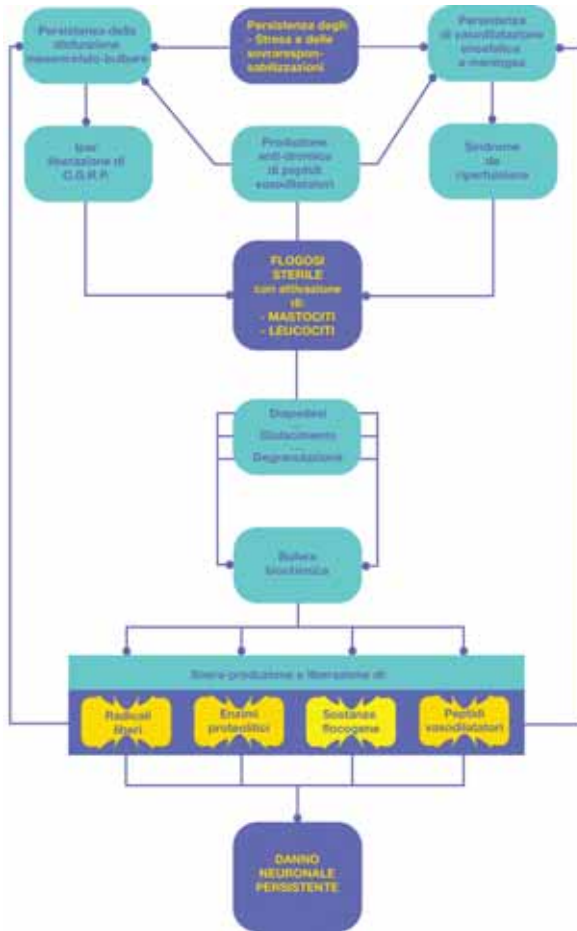
o I radicali liberi la cui deleteria responsabilità - qualora super-prodotti - è ben conosciuta, tant'è ve-

latazione meningo-encefalica.

4° Tutto questo scombussolamento biochimico determina un cospicuo e persistente danno neuronale, il quale contribuisce in maniera sostanziale nel promuovere e nell'accelerare l'involutione della massa cerebrale: in altre parole un aggravamento e soprattutto una velocizzazione dell'invecchiamento del cervello.

Il cardiologo e le cefalee (71 - 105)
Ho già precisato che una delle specializzazioni che più frequentemente hanno a che fare con le

TAB. 5



Patogenesi della comparsa di un danno neuronale qualora persista (e non venga adeguatamente trattata) un' "emicrania trasformata" (Spiegazione nel testo).

cefalee è quella "cardiologica" perché parecchie coincidenze stringono le due specializzazioni. Si tratta infatti di quattro coincidenze, che non debbono mai esser dimenticate, ossia:

1° Il carattere epidemiologico: tanto l'ipertensione arteriosa, quanto le cefalee colpiscono in Italia mediamente il 20% circa della popolazione, il che costituisce un fenomeno tale per cui, con notevole frequenza, le due forme morbose appaiono associate.

2° La co-morbilità cardiovascolare e cefalalgica. Vedansi la fre-

quente compresenza di cefalea ed ipertensione arteriosa; cefalea e morbo di Raynaud; cefalea e prolasso della mitrale; cefalea e possibilità di ictus, specialmente se il paziente conduce uno stile di vita incongruo.

3° Parecchie cefalee con aura sono caratterizzate da sintomatologie (transitorie, o persistenti) a tipo di ischemia cerebrale.

Vedansi: l'emicrania parestesica; quella disartrica, o momentaneamente afasica; quella sincopale detta anche "emicrania dell'arteria basilare"; quella emiplegica fami-

gliare.

4° Recentemente è stata individuata una molto frequente compresenza di cefalea e comunicazione inter-atriale, accoppiata alla possibilità che la cefalea venga provocata da micro-embolizzazioni, facilmente documentabili (quando presenti) mediante l'"imaging" della massa cerebrale. Il numero delle pubblicazioni in proposito è davvero considerevole tanto come casi singoli, quanto come "rassegne" sull'argomento: a tal punto che ormai non esiste più esperto in cefalalgologia che - quanto ad esami essenziali - non richieda più l'eco-cardiografia come esame fondamentale per orientarsi circa la presenza (o meno) di una comunicazione inter-atriale e prendere di conseguenza i provvedimenti terapeutici indispensabili.

Il ricorso al pronto soccorso

Tutti gli studi epidemiologici sull'emicrania (57 - 70) documentano in modo concorde la cospicua frequenza con cui i pazienti colpiti da attacchi cefalalgici ricorrono al "pronto soccorso".

Il fatto non stupisce poiché si tratta sempre di attacchi acuti, violenti, persistenti e soprattutto resistenti ai più comuni analgesici (assunti - magari in posologie cospicue - durante le ore precedenti il ricorso al P.S. da parte di soggetti già abbastanza abituati a questa sorta di dolore).

Quello che nella quasi totalità preoccupa questi ammalati non è soltanto il timore di esser colpiti da un "qualcosa" di serio e grave (data la prolungatezza e l'intensità del dolore), bensì di presentare - se il paziente già possiede

un'esperienza come cefalalgico recidivante - un'evoluzione peggiorativa della propria malattia. Generalmente quando si tratta di soggetti che si rivolgono per la prima volta al P.S., lo fanno perché - pur essendo abituati al dolore sub-continuo della cefalea cronica quotidiana - si spaventano per l'inusuale violenza del dolore cefalico, non foss'altro per la quasi totale impossibilità di svolgere le più comuni attività ideative, ossia quelle che consentono le abituali relazionalità con il mondo circostante. Il ricorso al P.S. avviene di solito per vari motivi:

o Perché il paziente non ha tempestivamente messo in atto le misure terapeutiche specifiche capaci di stroncare l'attacco cefalalgico: comportamento che dipende dal fatto che i cefalalgici cronici sperano sempre che la crisi possa risolversi pressoché da sola ed in tempi relativamente brevi. Il che, invece, non succede mai (purtroppo!).

o Oppure perché sussiste il mal-

vezzo auto-curativo di lasciare che la crisi arrivi al suo massimo prima di intraprendere qualsiasi provvedimento terapeutico. Il che dipende dai sorpassati concetti (cosiddetti "della nonna") che consideravano in modo negativo l'impiego di qualsiasi farmaco, sconsigliandone l'uso per timore tanto della loro intrinseca tossicità (il che in parte era vero quando si utilizzavano i farmaci tradizionali), quanto della diminuzione dell'efficacia, ossia della cosiddetta "assuefazione".

o Infine perché il paziente - abusando troppo spesso degli antidolorifici di più comune impiego (mi riferisco specialmente ai FANS ed eventualmente agli ergot-derivati) - può incorrere nella apparentemente paradossale cefalea da analgesici, correlata ad una violenta e fortemente algogena scarica di prostaglandine, oppure ad una "bufera vasomotoria" non appena cessa l'assunzione dell'analgesico, o dell'ergolinico. In questi casi com'è ovvio, si presentano

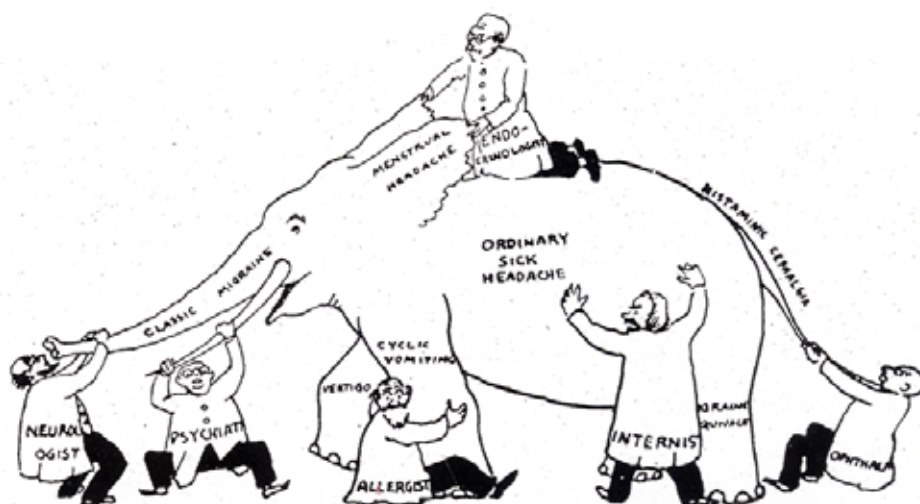
subito parecchi problemi di diagnosi differenziale dal momento che l'eziopatogenesi di una crisi cefalalgica acuta (salvo i casi di trauma, e spesso neppure in simili casi) si espande in un ampio spettro, che spazia dalle banali somatizzazioni fino alle ben più gravi ed impegnative forme di arteriopatia cerebrale.

Tale diagnosi differenziale si basa sostanzialmente su tre elementi: 1° L'anamnesi, considerando - beninteso - che non è certamente agevole colloquiare con un soggetto preda di un dolore cefalico acuto e magari in fase di intensa nausea (spesso associata a vomito).

Questi ammalati tuttavia, sono sovente accompagnati da qualche parente, al quale può esser richiesto quel minimo di informazioni, che si considerano indispensabili per un iniziale orientamento diagnostico.

2° L'esame obiettivo, rivolto soprattutto al quadro neurologico, nel senso di individuare rapida-

TAB. 6



The Blind Men and the Elephant

mente gli eventuali deficit neuro-
nali. Ma, anche qui, l'orientamen-
to può risultare piuttosto difficile
dal momento che, com'è ben no-
to, possono comparire - in corso
di crisi cefalalgiche - da un lato se-
gni di disartria, da un altro lato
segni di TIA transitori: entrambi
tuttavia correlati alla possibilità
che sia in atto una cosiddetta
"emicrania con aura emiplegica".
3° Gli accertamenti diagnostici:
nel qual caso sorge il problema
dei costi. Si prospetta infatti co-
stantemente il dilemma se proce-
dere oppure no all'esecuzione di
una TAC encefalica (ed eventual-
mente di una RMN del sistema
nervoso centrale). In primo luogo
occorre pensare che non tutti i
P.S. sono adeguatamente attrezzati
per eseguire tempestivamente
tali accertamenti sicché il medi-
co è costretto ad avvalersi soltan-
to dell'esame neurologico: il qua-
le, in assenza di segni positivi
per una qualsiasi alterazione, può
consentire il passaggio a concre-
te misure terapeutiche. In secon-
do luogo - qualora il P.S. posse-
ga un'attrezzatura capace di con-
sentire l'uno, o l'altro dei sopradet-
ti esami - sembrerebbe tuttavia
opportuno, pur in completa ne-

gatività dell'esame neurologico,
effettuare anche questo tipo di ac-
certamento dal momento che da
esso il medico trae sempre abba-
stanza concreti orientamenti dia-
gnostici differenziali.

Riflessioni circa il trat- tamento anti-cefalalgi- co (193 - 213)

Nonostante il "clamore" svolto dal-
le televisioni a proposito della te-
rapia delle cefalee, occorre preci-
sare che - salvo in un ristretto nu-
mero di casi - la terapia analgesi-
ca risulta pressoché inefficace e
questo per due buoni motivi.
Anzitutto se si tratta di una forma
secondaria, qualora non venga
curata la malattia da cui la cefalea
dipende, questa inesorabilmente
ricompare non appena cessa l'ef-
fetto analgesico.

In secondo luogo: il trattamento
delle forme primarie (emicrania
con o senza l'aura) deve obbliga-
toriamente esser effettuato me-
diante due contemporanei tipi di
cura e precisamente:

a - mediante un trattamento pro-
filattico, rivolto a terapeutizzare il
paziente in modo tale che gli at-
tacchi divengano meno frequenti
e meno intensi e che venga evita-

ta la "trasformazione" dell'emicra-
nia in cefalea cronica quotidiana.
A questo proposito possono esser
utili: i beta bloccanti, la flunarizina,
l'indobufene, l'oxitriptano, l'ami-
triptilina, il citalopram, la nimodi-
pina, il verapamile, ecc.,ecc.

b - mediante un trattamento anti-
critico, basato essenzialmente sui
triplani, cioè su farmaci dotati si-
multaneamente di effetto analge-
sico e vasocostrittore, capaci cioè
di incidere sulla patogenesi (acu-
ta) dell'attacco emicranico.
Soltanto in un tempo successivo
potranno esser utilizzati i farmaci
analgesici (tipo aspirina, indome-
tacina, ketorolac, ecc.), dal mo-
mento che - qualora venga am-
messa l'esistenza patogenetica
della "vasodilatazione" - qualsi-
asi vaso, violentemente "stirato",
produce dolore.

Dal momento che nell'ambito del-
l'ezio-patogenesi delle cefalee
vengono sempre prese in consi-
derazione tanto lo stress quanto la
sovra-responsabilizzazione, ap-
pare evidente come non debba
essere trascurato il trattamento
psico-terapeutico. Il quale in al-
cuni casi esige una vera e propria
terapia psichiatrica, ma general-
mente esige soltanto qualche





buon consiglio. Consiglio che obbliga qualunque medico ad adoperarsi affinché il paziente cefalalgico possa affrontare i personali "problemi esistenziali" con il minor danno possibile.

Conclusioni

In questa rassegna ho cercato di fornire alcuni elementi in grado di far comprendere quale sia l'importanza clinica delle cefalee, quali ne siano i collegamenti con

la cardiologia e soprattutto quali siano i limiti della terapia analgesica. Questa, infatti, qualora venga utilizzata isolatamente non è assolutamente in grado di risolvere terapeuticamente un problema così complesso (e non ancora del tutto chiarito) qual'è appunto quello delle cefalee.

Il trattamento delle cefalee esige sempre una precisa ed approfondita esperienza personale, poiché soltanto una specifica competen-

za può consentire l'ottenimento di quei miglioramenti che nel linguaggio corrente possono venir considerati come "guarigione clinica".

Riassunto

La rassegna si prefigge lo scopo di riaffermare la necessità di indurre una "cultura delle cefalee" al fine di evitare che il paziente per troppo tempo si curi da solo mediante il "misuso" degli analgesici. Dopo aver riassunto le principali ipotesi eziopatogenetiche ed aver accennato all'emicrania trasformata, la rassegna tratta brevemente della terapia, indicandone le suddivisioni e le motivazioni.

Prof. Livio Meciani
Professor University
of Milan, Italy

References

- 1° Duram PL., Russo AF.: Regulation of CGRP secretion by a serotonergic antimigraine drug. *J Neurol* 1999,19,3423-3429
- 2° Ashima M. et al.: Evidence for increased plasma levels of CGRP in migraine outside of attacks. *Pain* 2000,86,133-138
- 3° Edvinsson L.: Sensory nerves in man and their role in primary headaches. *Cephalalgia* 2001, 21(7),761-764
- 4° Doods H.: Development of CGRP antagonists for the treatment of migraine. *Curr Opin Invest Drugs* 2001,2 (9), 1261 - 1268
- 5° Williamson DJ., Hargreaves RJ.: Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Microsc Res Tech* 2001,53(3),167-178
- 6° Doods H.: Development of CGRP antagonists for the treatment of migraine. *Curr Opin Invest Drugs* 2001,2,1261-1268
- 7° Lassen LH. et al.: CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002,22,54-61
- 8° Duram P., Russo A.: New insights into the molecular actions of serotonergic antimigraine drugs. *Pharmacol Ther* 2002,94 (1-2),77-92
- 9° Goadsby PJ. et al.: Migraine-current understanding and treatment. *NEJM* 2002,346,257-270
- 10° Edvinsson L.: New therapeutic target in primary headaches: blocking the CGRP receptor. *Expert Opin Ther Targets* 2003,7(3),377-383
- 11° Duram PL. et al.: Stimulation of the cgrp enhancer by mitogen-activated protein kinases and repression by an antimigraine drug in trigeminal ganglia neurons. *J Neurosci* 2003,23,807-815
- 12° Akerman S. et al.: Voltage-dependent calcium channels are involved in neurogenic dural vasodilatation via a presynaptic transmitter release mechanism. *Br J Pharmacol* 2003,140(3),558
- 13° Arulmani U. et al.: CGRP and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol* 2004,500,315-330
- 14° Brain SD.: CGRP antagonists: blockers of neuronal transmission in migraine. *Br J Pharmacol* 2004,142,1053-1054
- 15° Durham PL.: CGRP receptor antagonists: a fresh approach to migraine therapy? *NEJM* 2004,350,1073-1074
- 16° Durham PL.: CGRP receptor antagonists: a new choice for acute treatment of migraine?. *Curr Opin Invest Drugs* 2004,5(7),731-736
- 17° Edvinsson L.: Blockade of CGRP receptors in the intracranial vasculature: a new target in the treatment of headache. *Cephalalgia* 2004, 24,611-622
- 18° Edvinsson L.: Correlation between CGRP and migraine attacks. *Cephalalgia* 2005,25(3),

- 19° Goadsby PJ.:** Advances in the understanding of headache. *Br Med Bull* 2005,73-74,83-92
- 20° Goadsby PJ.:** CGRP antagonists as treatments of migraine and other primary headaches. *Drugs* 2005,65(18),2557-2567
- 21° Levy D. et al.:** CGRP does not excite or sensitize meningeal nociceptors : implications for pathophysiology of migraine. *Ann Neurol* 2005,58,698-705
- 22° Pietrobon D.:** Migraine: new molecular mechanisms. *Neuroscientist* 2005,11,373-386
- 23° Durham PL.:** Emerging neural theories of migraine pathogenesis: CGRP and migraine. *Headache* 2006,46 (Suppl.1),S3-S8
- 24° Goadsby PJ.:** Recent advances in the diagnosis and management of migraine. *BMJ* 2006,332,25-29
- 25° Ramadan NM., Buchanan TM.:** New and future migraine therapy. *Pharmacol Ther* 2006,112,199-212
- 26° Schoenen J.:** Neurophysiological features of migrainous brain. *Neurol Sci* 2006,27 (Suppl.6),S77-S81
- 27° Benemei S. et al.:** Pain pharmacology in migraine: focus on CGRP and CGRP receptors. *Neurol Sci* 2007,28 (Suppl.)2,S89-S93
- 28° Doods H. et al.:** CGRP antagonists: unravelling the role of CGRP in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 2007,28(11),580-587
- 29° Edvinsson L., Petersen KA.:** CGRP-receptor antagonism in migraine treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007,6(4),240-246
- 30° Edvinsson L.:** Novei migraine therapy with CGRP receptor antagonists. *Expert Opin Ther Targets* 2007,11 (9), 1179-1188
- 31° Goadsby PJ.:** Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. *Trend Mol Med* 2007,13,39-44
- 32° Russo AF., Dickerson IM.:** CGRP: a multifunctional neuropeptide. In: Lajtha A., Lim R.: *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology.* Springer-Verlag NY Inc. 2007 - pagg.392-416
- 33° Cutter FM., Charles A.:** The neurogenic basis of migraine. *Headache* 2008,16,1411-1414
- 34° Schoonmann GG. et al.:** Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation: a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain* 2008,131,2192-2200
- 35° Tepper SJ., Stillman MJ.:** Clinical and preclinical rationale for CGRP-receptor antagonists in the treatment of migraine. *Headache* 2008,16,1259-1268
- 36° Davis CD., Xu C.:** The tortuous road to an ideal CGRP function blocker for the treatment of migraine. *Curr Top Med Chem* 2008,8(6), 1468-1479
- 37° Farinelli I. et al.:** Proinflammatory mediators and migraine pathogenesis: moving towards CGRP as a target for a novel therapeutic class. *Expert Rev Neurother* 2008,8(9), 1347-1354
- 38° Goadsby PJ.:** CGRP antagonists and migraine: is this a new era? *Neurology* 2008,70,1300-1301
- 39° Lassen LH. et al.:** Involvement of CGRP in migraine. *J Headache Pain* 2008,9(3), 151-157
- 40° Link AS. et al.:** Treatment of migraine attacks based on the interaction with the trigemino-cerebrovascular system. *J Headache Pain* 2008,9(1),5-12
- 44° Benemei S. et al.:** CGRP receptors in the control of pain and inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2009,9(1),9-14
- 45° Cady RK.:** The future of migraine: beyond just another pill. (Editorial). *Mayo Clin Proc.* 2009,84(5),397-399
- 46° Goadsby PJ.:** The vascular theory of migraine: a great story wrecked by the facts. *Brain* 2009,132,6-7
- 47° Olesen J, et al.:** Finding new drug targets for the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2009,29,909-920
- 48° Paone DV., Staas DD.:** CGRP receptor antagonists for the treatment of migraine: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2009,19(12), 1675-1713
- 49° Reuber A., Russo AF.:** CGRP: an update on the biology. *Curr Opin Neurol* 2009,22(3),241-246
- 50° Tfelt-Hansen P., Le H.:** CGRP in blood: is it increased in the external jugular vein during migraine and cluster headache? A review. *J Headache Pain* 2009,10(3), 137-143
- 51° Tfelt-Hansen PC.:** Is there an inherent limit to the efficacy of CGRP receptor antagonists in the acute treatment of migraine? A comment. *J Headache Pain* 2009, 10(6),389-391
- 52° Vallon CM., Olesen J.:** The role of CGRP in pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther* 2009,124(3),309-323
- 2° BIBN4096BS**
- 53° Doods H. et al.:** Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecular CGRP antagonist. *Br J Pharmacol* 2000,129,420-423
- 54° Moreno MJ. et al.:** Efficacy of the non-peptide CGRP receptor antagonist BIBN4096BS in blocking CGRP-induced dilatation in human and bovine cerebral arteries: potential implications in acute migraine treatment. *Neuropharmacology* 2002, 42,568-576
- 55° Schindler M., Doods HN.:** Binding properties of the novel, non-peptide CGRP receptor antagonist radioligand, (3)H-BIBN4096BS. *Eur J Pharmacol* 2002,442(3), 187-193
- 56° Verhaggen R., et al.:** BIBN4096BS in a potent competitive antagonist of the relaxant effects of alpha-CGRP on human temporal artery: comparison with CGRP(8-37). *Br J Pharmacol* 2002,136(1),120-126
- 57° Petersen KA. et al.:** The effect of the nonpeptide CGRP-antagonist BIBN4096BS on human-alphaCGRP induced headache and haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2003,23,725
- 58° Petersen KA. et al.:** The novel CGRP-antagonist BIBN4096BS does not affect cerebral haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2003,23,729
- 59° Grant AD, et al.:** CGRP receptor antagonist BIBN4096BS blocks CGRP and adrenomedullin vasoactive responses in microvasculature. *Br J Pharmacol* 2004,142(7), 1091-1097
- 60° Iovino M. et al.:** Safety, tolerability and pharmacokinetics of BIBN4096BS the first selective small molecule CGRP antagonists. *Cephalalgia* 2004,24(8),645-656
- 61° Olesen J. et al.:** CGRP receptor antagonist BIBN4096BS for the acute treatment of migraine. *NEJM* 2004,350(11),1104-1110
- 62° Trodoniz IF. et al.:** Population pharmacokinetic modelling of BIBN4096BS, the first compound of the new class of CGRP receptor antagonists. *Eur J Pharm Sci* 2004,22(4),287-295
- 63° Petersen KA. et al.:** CGRP-antagonist BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics circulation in volunteers. *Cephalalgia* 2005,25,139-147
- 64° Petersen KA. et al.:** BIBN4096BS antagonizes human alpha-CGRP-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Pharmacol Ther* 2005,77(3),202-213
- 65° Hav DL. et al.:** Determinants of BIBN4096BS affinity for CGRP and amylin receptors: the role of receptor activity modifying protein 1. *Mol Pharmacol* 2006,70(6), 1984-1991
- 66° Doods H. et al.:** CGRP antagonists : unravelling the role of CGRP in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 2007,28(11),580-587
- 67° Farinelli I. et al.:** Proinflammatory mediators and migraine pathogenesis: moving towards CGRP as a target for a novel therapeutic class. *Expert Rev Neurother* 2008,8(9), 1347-1354
- 68° Link AS. et al.:** Treatment of migraine attacks based on the interaction with trigemino-cerebrovascular system. *J Headache Pain* 2008,9(1),5-12
- 69° Tepper SJ., Stillman MK.:** Clinical and preclinical rationale for CGRP-receptor antagonists in the treatment of migraine.

Headache 2008,48(8), 1259-1268

70° Miller PS., et al.: Non-peptidic antagonists of the CGRP receptor, BIBN4096BS and MK-0974, interact with calcitonin receptor-like receptor via methionine-42 and RAMPI via tryptophan-74. *Biochem Biophys Res Commun* 2010,39(1),43 7-442

3° Telcagepant (MK-0974) e Olcegepant

71° Recober A., Russo AF.: Olcegepant, a non-peptide CGRP1 antagonist for migraine treatment. *Drugs* 2007,10(8) 566-574

72° Ho TW. et al.: Orai CGRP antagonist: MK-0974. *Headache* 2007,47,748-749

73° Ho TW. et al.: Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new orai antagonist of CGRP receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomized, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008,372,2089-2090

74° Salvatore CA. et al.: Pharmacological characterization of MK-0974 a potent and orally active CGRP receptor antagonist for the treatment of migraine. *J Pharmacol Exp Ther* 2008,324(2),416-421

75° Connor KM. et al.: Randomized, controlled trial of olcegepant for the acute treat-

ment of migraine. *Neurology* 2009,73,970-977

76° Sixt ML. et al.: CGRP receptor antagonist olcegepant in the spinal trigeminal nucleus. *Brain* 2009,132,3134-3144

4° Tonabersat
77° Durham PL., Garrett FG.: Neurological mechanisms of migraine: potential of the gap-junction modulator tonabersat in prevention of migraine. *Cephalalgia* 2009,s2,1-6

78° Dahiof CGH. et al.: Efficacy and safety of tonabersat, a gap-junction modulator, in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2009,29,s2,7-16

79° Silberstein SD. et al.: Tonabersat, a gap-junction modulator: efficacy and safety in two randomized, placebo-controlled, dose ranging studies of acute migraine. *Cephalalgia* 2009,29,s2,17-27

80° Silberstein SD.: Tonabersat, a novel gap-junction modulator for the prevention of migraine. *Cephalalgia* 2009,29,s2,28-3. h - Terapia precoce e super-uso di analgesici

81° Laska E., Siegel C.: Assessing the onset of relief of treatment for migraine. *Cephalalgia* 2000,20,724-731

82° Grazi I. et al.: Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3

years. *Headache* 2002,42,483-490

83° Winner P, Mannix L.: Treatment of migraine at the first sign of pain. *Neurology* 2002,58,suppl.3,A,415

84° Ferrari MD.: Should we advise patients to treat migraine attacks early? *Cephalalgia* 2004,24,915-917

85° Schlopp J. et al.: Early treatment of a migraine attack while pain is still mild increases the efficacy of sumatriptan. *Cephalalgia* 2004,24,925-933

86° Silberstein SD., Goadsby PJ.: Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002,22,491-512

87° Mattson P.: Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2004,24,908-916

88° Valade D.: Early treatment of acute migraine: new evidence of benefits. *Cephalalgia* 2009,29,s3,15-21

89° Pini LA. et al.: Long-term follow-up of patients treated for chronic headache with analgesic overuse. *Cephalalgia* 2001,21,878-883

90° Limmroth V. et al.: Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002,59,1011-1014

91° Diener HC., Limmroth V.: Medication overuse headache. *Curr Opin Neurol* 2004,17,301-

306

92° Kavuk I. et al.: Chronic headache : a focus on medication overuse. *Eur J Med Res* 2004,9,285-

93° Limmroth V., Katsarava Z.: Medication overuse headache. *Curr Opin Neurol* 2004,17,301-306

94° Zvart JA. et al.: Analgesic overuse among subjects with headache, neck and low-back pain. *Neurology* 2004,11,1540-1544

95° Saper JR. et al.: Medication overuse headache is a biobehavioural disorder. *Cephalalgia* 2005,25,545-546

96° Silberstein SD. et al.: The International Classification of Headache Disorders, 2TM1 Edition (ICHD-II): revision criteria for 8-2 medication overuse headache. *Cephalalgia* 2005,25,460-465

97° Boe MG. et al.: Chronic daily headache with medication overuse : a randomized follow-up neurologist or PCP. *Cephalalgia* 2009,29,8,855-863

98° Hagen K. et al.: Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia* 2009,29,2,221-232

99° Holland PR.: Modulation of trigeminovascular processing: novel insights into primary

Curriculum vitae Livio Meciani

DEGREE

Medicine and Surgery (University of Milan)
Honours degree (marks: 110/110)

SPECIALISATION

Internal Medicine (University of Milan); Cardiology (University of Milan);
Medical Angiology
(University of Milan); Pharmacology (University of Milan)

VISITING PROFESSOR

Special Medical Pathology and Clinical Methodology; (Confirmed at the University of Milan: 1972)

CURRENT POSITION

Professor/Collaborator (former "Contracted Professor"), University of Milan:
At the School of Pharmacy: School of Specialisation in Pharmacology, Institute of Pharmacological Science (University of Milan; Dir. Prof. R. Paoletti) - Clinical Pharmacolo-

gy of

Cardiovascular Drugs (decompensated circulation);

-At the School of Medicine: School of Specialisation in Medical Psychology, Institute of Medical Psychology (University of Milan; Director Prof. M. Cesa Bianchi) - Psychosomatic and Stress Medicine.

PUBLICATIONS

150 scientific papers (Egida Universitaria) + 6 Monographs (another two volumes in printing).

160 medical articles for the general public.

UNIVERSITY CAREER

8 years - Clinical Medicine - University of Milan (Prof. L. Villa)

2 years - Institute of Cardiology - University of Milan (Prof. L. Villa)

6 years - Institute of Occupational Medicine - University of Milan (Prof. A. Vigliani)

16 years - Cardiologist, Surgery Clinic - University of Milan (Prof. E. Malan)