

INDICE

1	Introduzione	
1.1	Emicrania.....	2
1.1.1	Epidemiologia.....	4
1.1.2	Fattori scatenanti.....	6
1.1.3	Quadro clinico.....	6
1.1.4	Diagnosi.....	11
1.1.5	Componente genetica.....	12
1.1.6	Fisiopatologia.....	14
1.1.7	Trattamento e Gestione.....	21
1.1.7.1	Trattamenti Sintomatici.....	23
1.1.7.2	Trattamenti Profilattici.....	30
1.1.8	Emicrania cronica.....	42
1.2	Sonno.....	43
1.2.1	Generalità.....	43
1.2.2	Misurazioni del sonno.....	47
1.3	Emicrania e Sonno: quale associazione?	58
2	Materiali e Metodi	
2.1	Conformità agli Standard Etici.....	63
2.2	Analisi della capacità e della dimensione del campione.....	63
2.3	Analisi Statistica	63
3	Risultati	
3.1	Caratteristiche base del campione.....	66
3.2	Primo modello multivariato.....	68
3.3	Secondo modello multivariato.....	69
3.4	Terzo modello multivariato.....	69
4	Discussione.....	74
5	Limitazioni.....	78
6	Conclusioni.....	79
7	Bibliografia.....	80

INTRODUZIONE

1.1 Emicrania

Nel 1988, il Comitato per la classificazione delle cefalee della International Headache Society ha introdotto una classificazione dettagliata delle cefalee. Questa è stata successivamente revisionata, da ultimo nel 2018, in quella che è oggi la classificazione internazionale dei disturbi da cefalea ICHD-3 (« (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition», 2018).

Le sue quattro sezioni principali comprendono: (1) cefalee primarie, (2) cefalee secondarie, (3) neuropatie craniche dolorose, altri dolori facciali e altre cefalee, e (4) altri disturbi cefalgici (Fig.1).

Nella ICHD-3 l'emicrania appartiene al gruppo delle cefalee primarie così come la cefalea di tipo tensivo e le cefalee autonomico-trigeminali (Fig.2).

Il termine emicrania deriva dalla parola greca *hemikranios* la quale significa “metà testa”, sottolineando la distribuzione unilaterale del dolore alla testa che è presente in circa il 60-70% delle persone con emicrania (Kelman, 2005; Wöber-Bingöl et al., 2004).

Classification of Headache Disorders	
Part One: The Primary Headaches	
1.	Migraine
2.	Tension-type headache
3.	Trigeminal autonomic cephalalgias
4.	Other primary headache disorders
Part Two: The Secondary Headaches	
5.	Headache attributed to trauma or injury to the head and/or neck
6.	Headache attributed to cranial and/or cervical vascular disorder
7.	Headache attributed to nonvascular intracranial disorder
8.	Headache attributed to a substance or its withdrawal
9.	Headache attributed to infection
10.	Headache attributed to disorder of homeostasis
11.	Headache or facial pain attributed to disorder of the cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth, or other facial or cervical structure
12.	Headache attributed to psychiatric disorder
Part Three: Painful Cranial Neuropathies, Other Facial Pain, and Other Headaches	
13.	Painful lesions of the cranial nerves and other facial pain
14.	Other headache disorders
Part Four: Appendix	

From Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). 2018. *The International Classification of Headache Disorders, third ed. Cephalalgia 38 (1), 1–211.*

Figura 1

CEFALEE PRIMARIE

1. EMICRANIA

2. CEFALEA DI TIPO TENSIVO

3. CEFALEA A GRAPPOLO E ALTRE TACs

4. ALTRE CEFALEE PRIMARIE

Figura 2. Le cefalee primarie

Anche se non tutte le persone con emicrania sperimentano ogni potenziale fase di un attacco emicranico, questo può essere composto da un massimo di quattro fasi: la fase prodromica, l'aura, la fase del mal di testa e la fase postdromica. Oltre alla cefalea, la "fase del mal di testa" è costituita da una combinazione di fotofobia, fonofobia, osmofobia, allodinia cutanea, nausea e vomito. Sebbene l'osmofobia non faccia parte dei criteri diagnostici per l'emicrania, quando è presente è considerata altamente specifica del disturbo (Chalmer et al., 2019).

La Fig.3 mostra la classificazione delle diverse forme di emicrania riscontrate («Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition», 2018).

1.1.1 Epidemiologia

L'emicrania è il secondo disturbo neurologico più diffuso (dopo la cefalea di tipo tensivo) con un rapporto femmine/maschi di 3:1 e una prevalenza stimata a 1 anno di circa il 15% nella popolazione generale (Ashina, 2020).

Una indagine condotta su un campione di 20.000 famiglie ha stimato 27.9 milioni pazienti emicranici negli Stati Uniti. Oltre il 90% di questi pazienti riferisce una ridotta capacità lavorativa durante gli attacchi e il 53% riferisce una grave disabilità che richiede il riposo a letto.

Migraine
Migraine without aura
Migraine with aura:
Migraine with typical aura
Migraine with brainstem aura
Hemiplegic migraine
Retinal migraine
Chronic migraine
Complications of migraine:
Status migrainosus
Persistent aura without infarction
Migrainous infarction
Migraine aura-triggered seizure
Probable migraine:
Probable migraine without aura
Probable migraine with aura
Episodic syndromes that may be associated with migraine:
Recurrent gastrointestinal disturbance
Benign paroxysmal vertigo
Benign paroxysmal torticollis

Adapted from Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). 2018. The International Classification of Headache Disorders, third ed. Cephalalgia 38 (1), 1–211.

Figura 3

Approssimativamente il 31% dei pazienti affetti da emicrania ha perso almeno un giorno di lavoro o scuola nei tre mesi precedenti a causa dell'emicrania (Lipton et al., 2001).

I costi indiretti dell'emicrania, legati alla diminuzione della produttività e ai giorni di lavoro persi, sono secondo i calcoli tredici miliardi di dollari all'anno; le stime dicono che 112 milioni di giorni di degenza all'anno siano dovuti all'emicrania (Hu et al., 1999).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato che l'emicrania è tra le condizioni mediche più disabilitanti e invalidanti in tutto il mondo.

In età prepuberale questo disturbo affligge maschi e femmine con una simile frequenza; al momento della pubertà l'incidenza aumenta sia nei ragazzi che nelle ragazze ma in queste ultime in modo preferenziale.

Il picco di prevalenza dell'emicrania per entrambi i sessi si verifica nella quarta decade di vita, durante la quale circa il 24% delle donne e il 7% degli uomini svilupperanno la patologia (Lipton et al., 2007).

L'emicrania tende a manifestarsi con frequenza fluttuante degli attacchi nel corso della vita, con una tendenza tipica ad essere più lieve e meno frequente in tarda età.

La prevalenza nel corso della vita è di circa il 33% nelle donne e del 13% negli uomini (Launer et al., 1999).

Durante un attacco di emicrania, la grande maggioranza dei soggetti emicranici presenta almeno una disabilità lieve e circa la metà una disabilità grave, che spesso richiede riposo in una stanza buia e silenziosa (Lipton et al., 2007).

Nel complesso i soggetti emicranici hanno una ridotta qualità di vita sia dal punto di vista fisico, sia emotivo che sociale.

Esiste una predisposizione genetica allo sviluppo dell'emicrania. Rispetto alla popolazione generale i parenti di primo grado di pazienti che soffrono di emicrania senza aura hanno circa il doppio delle probabilità di sviluppare emicrania senza aura, mentre i parenti di primo grado di persone che soffrono di emicrania con aura hanno una probabilità circa quattro volte maggiore di sviluppare emicrania con aura (Russell & Olesen, 1995).

La maggior parte delle persone affette da emicrania ha attacchi da una a quattro volte al mese (Lipton et al., 2007). Questo tipo di emicrania è considerata "emicrania episodica", colpisce cioè il soggetto che ne soffre meno di quindici giorni al mese. Tuttavia, il 2% della popolazione generale soffre di "emicrania cronica", cioè ha mal di testa per almeno quindici giorni al mese, di cui almeno otto con sintomi di emicrania conclamata (Natoli et al., 2010).

Si stima che il 7,5% dei pazienti con emicrania episodica, quando seguito trimestralmente, soddisferà i criteri per l'emicrania cronica almeno una volta entro un periodo di 15 mesi, rispetto al 2,5% osservato quando i pazienti vengono valutati annualmente (Bigal, Serrano, et al., 2008; Serrano et al., 2017).

1.1.2 Fattori scatenanti

Almeno tre quarti dei soggetti emicranici sono in grado di identificare i fattori scatenanti dei loro attacchi di emicrania (Kelman, 2007). Comunque, sembra che la suscettibilità del cervello emicranico ai potenziali fattori scatenanti l'attacco fluttui da un giorno all'altro. Pertanto, molti emicranici si accorgono che l'esposizione a un potenziale fattore scatenante, in effetti, scatena un attacco di emicrania in alcuni giorni mentre non lo fa in altri giorni (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

I fattori scatenanti più comunemente identificati includono lo stress emotivo, la fluttuazione degli ormoni femminili, il digiuno, fattori meteorologici, disturbi del sonno, odori, alcuni stimoli visivi, alcol, tensione muscolare, esercizio fisico e il surriscaldamento corporeo (Kelman, 2007). Si è notato che i fattori scatenanti auto-riferiti non sono coerentemente convalidati quando vengono studiati formalmente a livello sperimentale. Ad esempio, la fotofobia, segno distintivo dell'emicrania spesso presente durante il prodromo, può essere erroneamente interpretata dal paziente come se fosse la luce a scatenare la cefalea.

L'alta frequenza di un'errata attribuzione dei fattori scatenanti l'emicrania è supportata da uno studio che mirava a indurre attacchi di emicrania esponendo pazienti con una storia di emicrania con aura a fattori scatenanti auto-percepiti. Solo 3 pazienti su 27 hanno avuto attacchi di emicrania dopo l'esposizione ai loro fattori scatenanti "personali", suggerendo, contrariamente alla credenza popolare, che il ruolo di questi *triggers* è limitato (Ashina, 2020).

1.1.3 Quadro clinico

Fase Prodromica. Molti pazienti con emicrania riferiscono che una fase prodromica precede la cefalea, anticipando l'insorgenza dell'emicrania di circa 1-2 ore (Kelman, 2004). I sintomi prodromici più frequenti includono affaticamento, lieve disfunzione

cognitiva, irritabilità, dolore al collo, sensibilità alla luce e al rumore, visione offuscata, sbadigli eccessivi e sete eccessiva. Quando i sintomi premonitori vengono osservati dal paziente emicranico stesso, l'emicrania si sviluppa nei giorni successivi in circa tre quarti dei casi (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

Aura emicranica. Le auro emicraniche si verificano in circa un terzo dei pazienti emicranici (Cutrer & Huerter, 2007). La maggior parte dei pazienti che hanno attacchi di emicrania con aura hanno anche attacchi senza aura, solo un quinto dei pazienti con emicrania con aura ha un'aura in ogni attacco emicranico (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

I sintomi tipici dell'aura si sviluppano e progrediscono gradualmente nell'arco di alcuni minuti e poi si risolvono entro 60 minuti. La risoluzione dei sintomi dell'aura spesso coincide con l'insorgere della cefalea. Molto meno comunemente, i sintomi dell'aura possono verificarsi durante la fase di cefalea dell'attacco emicranico, dopo la fase di cefalea o anche in assenza di cefalea ("emicrania acefala" o "aura senza cefalea").

I singoli sintomi dell'aura possono presentarsi isolatamente durante un singolo attacco di emicrania o più sintomi possono verificarsi in sequenza.

I fenomeni visivi (visual phenomena) costituiscono la forma più comune di aura emicranica, e vengono riferiti da oltre l'80% dei pazienti con aura emicranica (Eriksen et al., 2004; Russell & Olesen, 1996). Come tutti i sintomi dell'aura, i sintomi visivi progrediscono lentamente, spostandosi attraverso il campo visivo.

L'aura visiva consiste in sintomi positivi, come la visione di luci lampeggianti e linee ondulate ("scotoma scintillante"), spesso seguiti da scotomi negativi nella stessa distribuzione dei precedenti fenomeni positivi.

L'aura sensoriale, il secondo tipo di aura più comune è caratterizzato, come l'aura visiva, da sintomi positivi (parestesie) seguiti da sintomi negativi (intorpidimento), che si diffondono o "migrano" lentamente (Eriksen et al., 2004; Russell & Olesen, 1996).

L'aura sensoriale è solitamente unilaterale e ha una predilezione per la mano, il braccio, la spalla e il viso. Ciò può essere dovuto all'ampia rappresentazione di queste

strutture nella corteccia sensoriale o nel talamo. Di solito i sintomi sensoriali iniziano nella mano poi si diffondono lentamente lungo il braccio omolaterale, fino alla spalla e al viso, con coinvolgimento della lingua e della regione periorale.

Così come l'aura visiva si diffonde attraverso il campo visivo lentamente, le parestesie possono impiegare anche 10-20 minuti per diffondersi dal punto in cui vengono avvertite la prima volta fino alla loro massima distribuzione. Questa diffusione avviene più lentamente rispetto a quella di una crisi epilettica sensoriale e ancora più lentamente rispetto alla diffusione dei sintomi sensoriali associati a un TIA (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

Un'aura emicranica sensoriale in genere si risolve nell'arco di 20-60 minuti. Dopo l'aura sensoriale, il tipo più comune è l'aura che coinvolge il linguaggio (Eriksen et al., 2004; Russell & Olesen, 1996).

Quando è presente debolezza motoria unilaterale con aura emicranica, la diagnosi è di "emicranica emiplegica". L'emicrania emiplegica può essere sporadica o familiare e si caratterizza per la presenza di deficit motori completamente reversibili associati a sintomi visivi, sensitivi o disturbi del linguaggio anch'essi reversibili. La forma familiare rappresenta una patologia a trasmissione autosomica dominante, classificata in tre sottotipi a seconda del gene coinvolto. La FHM1 è causata da mutazione del gene CACNA1A, che codifica per la subunità α del canale voltaggio-dipendente di tipo P/Q del calcio; la FHM2 è causata da mutazione del gene ATP1A2 che codifica per una subunità della pompa Na^+/K^+ ATPasi; La FHM3 è dovuta alla mutazione del gene SCN1A che codifica per la subunità α del canale del sodio voltaggio-dipendente (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

Come per tutte le emicranie con aura, i sintomi dell'aura dell'emicrania emiplegica hanno un'insorgenza lenta nell'arco di alcuni minuti e ogni sintomo si risolve entro 60 minuti. Tuttavia, la debolezza motoria dell'emicrania emiplegica può protrarsi per diversi giorni.

Quando l'aura è costituita da almeno due sintomi imputabili a genesi dal tronco encefalico, ma non da sintomi motori o retinici, la diagnosi è di "emicrania con aura troncoencefalica". Questo tipo di emicrania consiste in una combinazione di sintomi

visivi, sensoriali e linguistici/vocali completamente reversibili con almeno due sintomi del tronco encefalico, tra cui disartria, vertigini, acufeni, ipoacusia, diplopia, atassia e diminuzione del livello di coscienza. Ogni sintomo dell'aura si risolve entro 60 minuti (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

Cefalea emicranica. Il mal di testa emicranico è tipicamente un dolore pulsante unilaterale, da moderato a grave, che si acuisce con attività fisiche di routine. Oltre al mal di testa, i pazienti sono ipersensibili agli stimoli visivi, uditivi, olfattivi e somatosensoriali. Nausea, vomito e dolore al collo accompagnano frequentemente l'emicrania.

Il mal di testa può essere avvertito in qualsiasi punto della testa comprese le sedi retro e peri-orbitali, le regioni frontali, occipitali, temporali, cervicali e parietali. Il dolore è unilaterale nel 60-75% dei pazienti e bilaterale negli altri (Kelman, 2005; Russell et al., 1996; Wöber-Bingöl et al., 2004). Spesso il dolore inizia in modo unilaterale e poi diventa bilaterale con il protrarsi dell'attacco di emicrania. Il dolore è più comunemente descritto come pulsante, ma sono comuni anche altre qualità di dolore. L'intensità del mal di testa aumenta nell'arco di circa 90 minuti prima di raggiungere un'intensità da moderata a severa. Il dolore è intensificato dall'attività fisica nella maggior parte dei pazienti.

Durante un attacco di emicrania si verifica un'ipersensibilità agli stimoli visivi, uditivi, cutanei e olfattivi. La maggior parte dei pazienti emicranici presenta ipersensibilità alla luce e agli stimoli visivi, l'esposizione ai quali provoca disagio generalizzato, disagio visivo e peggioramento della cefalea.

Allo stesso modo, l'esposizione a suoni di volume normale o elevato provoca un disagio e un peggioramento dell'intensità della cefalea nella maggior parte degli emicranici.

L'aumento della sensibilità agli odori è presente in una minoranza dei casi. Gli odori che più comunemente provocano ipersensibilità olfattiva includono profumi, odori di cibo, fumo di sigaretta.

La percezione di stimoli non dolorosi (come, ad esempio, lavarsi il viso) come dolorosi sulla pelle è nota come allodinia cutanea e si sviluppa in circa due terzi dei

pazienti emicranici durante un attacco di emicrania (Ashkenazi et al., 2007; Bigal, Ashina, et al., 2008; Lipton et al., 2008).

Sebbene l'allodinia è più comunemente riscontrata nella distribuzione cutanea del nervo trigemino, circa un quarto dei pazienti emicranici sviluppa un'allodinia extracefalica che tipicamente coinvolge l'arto superiore (Mathew et al., 2004).

La presenza di allodinia durante un attacco tende a prevedere una risposta meno robusta ai trattamenti acuti (Lipton et al., 2017). Inoltre, un'anamnesi di allodinia aumenta il rischio di sviluppare un'emicrania cronica (Louter et al., 2013), ma predice anche una risposta più favorevole al trattamento con Onabotulinum Toxin A (Mathew et al., 2008).

La nausea è presente durante l'attacco di emicrania nella maggior parte dei pazienti e il vomito si verifica in circa la metà dei casi (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.). Oltre all'ovvio disagio del vomito in sé, questo può complicare l'attacco di emicrania portando alla disidratazione e impedendo l'assorbimento dei farmaci somministrati per via orale. Anche quando il vomito è assente, l'assorbimento dei farmaci per via orale può essere imprevedibile a causa della presenza di stasi gastrica (Aurora et al., 2006). Se non trattata, la fase di mal di testa emicranico dura solitamente 72 ore, con la maggior parte che si attenua entro un giorno o dopo una notte di sonno.

Quando l'attacco emicranico è debilitante e dura più di 72 ore, viene diagnosticato lo "stato emicranico".

Fase Postdromica. La maggior parte dei soggetti emicranici continua ad avere sintomi oltre 24 ore dopo la risoluzione del mal di testa emicranico (Kelman, 2006). La costellazione di sintomi, comunemente riferita dai pazienti come "l'hangover emicranico", è molto simile a quella riferita nella fase prodromica dell'attacco emicranico.

Spesso i sintomi includono spossatezza, lieve declino cognitivo, turbe dell'umore, debolezza generalizzata, sensazione di vertigini, rigidità del collo, ipersensibilità alla luce

e ai suoni ed eccessiva sete (Kelman, 2006). In Fig. 4 (da Karsan & Goadsby, 2018), il diagramma mostra l'evoluzione della clinica nella cronologia dell'attacco emicranico.

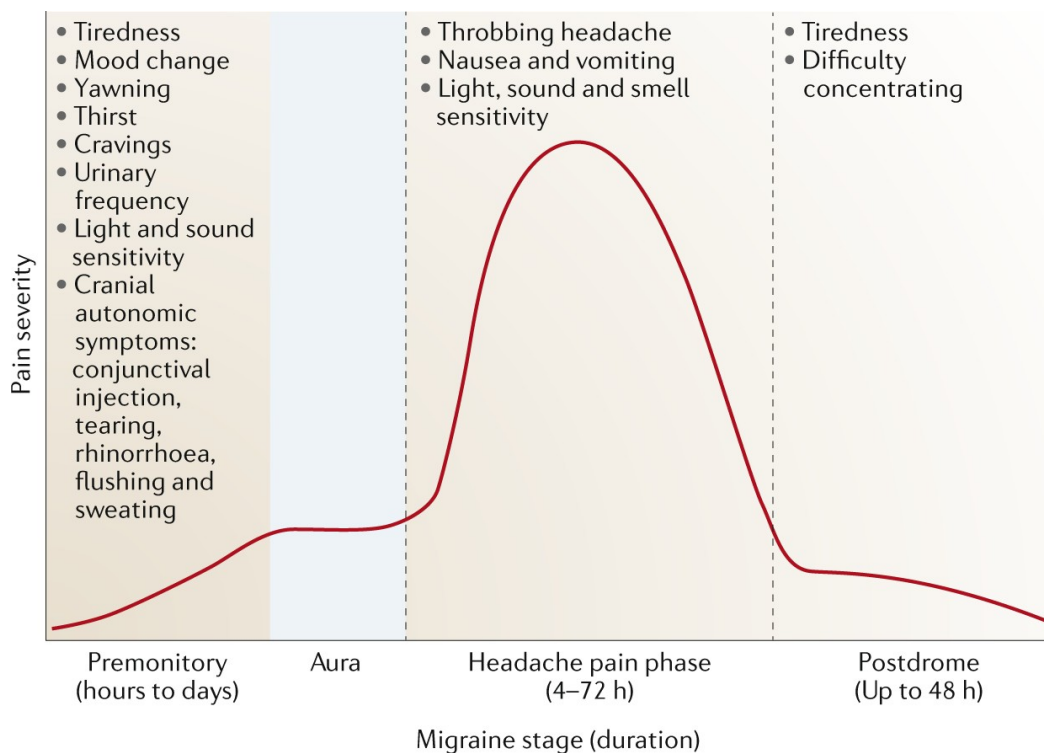


Figura 4. Timeline dell'emicrania

1.1.4 Diagnosi

La maggior parte dei pazienti che presentano emicrania non richiede test diagnostici. Non esistono test che aiutino a decretare la diagnosi di emicrania. Gli esami diagnostici possono essere necessari per valutare altre cause di cefalea quando il paziente presenta caratteristiche atipiche o preoccupanti, identificate durante il colloquio con il paziente e quando ci sono anomalie inspiegabili all'esame neurologico. Sebbene tali indagini debbano essere scelte in base al sospetto clinico circa le cause di una cefalea secondaria, i test possono includere esami del sangue (ad esempio TSH, VES), la risonanza magnetica dell'encefalo in contesti non acuti, l'imaging delle arterie cervicali e intracraniche, imaging dei seni venosi intracranici, imaging della colonna vertebrale cervicale, studio del sonno e altri. Nella diagnosi delle forme di emicrania, si fa riferimento ai criteri clinico-anamnestici ICHD-3 della IHS (Fig.5 e Fig.6).

1.1 Emicrania senza aura

Criteria diagnostici:

- A. Almeno 5 attacchi¹ che soddisfino i criteri B-D
- B. La cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo)^{2,3}
- C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - 1. localizzazione unilaterale
 - 2. dolore di tipo pulsante
 - 3. dolore con intensità media o forte
 - 4. aggravata da o/che limiti le attività fisiche di routine (per es., camminare, salire le scale)
- D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:
 - 1. presenza di nausea e/o vomito
 - 2. presenza di fotofobia e fonofobia
- E. Non meglio inquadrabile in un'altra diagnosi ICHD-3.

1.2 Emicrania con aura

Criteria diagnostici:

- A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B e C
- B. Uno o più dei seguenti sintomi dell'aura completamente reversibili:
 - 1. visivi
 - 2. sensitivi
 - 3. parola/linguaggio
 - 4. motori
 - 5. del tronco encefalo
 - 6. retinici
- C. Almeno tre delle sei seguenti caratteristiche:
 - 1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in ≥ 5 minuti
 - 2. due o più sintomi dell'aura si manifestano in successione
 - 3. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti¹
 - 4. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale²
 - 5. almeno un sintomo dell'aura è positivo³
 - 6. l'aura è accompagnata, o seguita entro 60 minuti, da cefalea
- D. Non meglio inquadrabile in un'altra diagnosi ICHD-3.

Figure 5, 6. Criteri diagnostici dell'emicrania senz'aura e con aura (ICHD-3).

1.1.5 Componente genetica

Sebbene precedenti studi sull'emicrania familiare non abbiano mostrato alcun chiaro modello di ereditarietà mendeliana, recenti indagini epidemiologiche genetiche e grandi studi sui gemelli basati sui registri nazionali supportano con forza l'ipotesi di un contributo genetico (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

Forse la prova più eclatante di una base genetica per l'emicrania ci è giunta nell'ultimo decennio dall'indagine sull'emicrania emiplegica familiare (FHM). Questa è un raro tipo di emicrania con aura in cui, nel contesto di attacchi di emicrania, i pazienti manifestano emiplegia. Finora sono stati identificati tre geni per la FHM: CACNA1A, ATP1A2 e SCNA1A.

Una mutazione in CACNA1A1, gene localizzato sul cromosoma 19p13 che codifica per la subunità $\alpha 1$ di un canale del calcio di tipo P/Q voltaggio specifico nel cervello, è associata alla FHM1 (Ophoff et al., 1996). La mutazione genetica per la FHM2 si trova sul cromosoma 1q23 nel gene ATP1A2, gene che codifica per l'isoforma $\alpha 2$ della subunità principale della pompa sodio-potassio ATPasi (De Fusco et al., 2003). FMH3 è

associata a una mutazione nel gene SCNA1A sul cromosoma 2q24, gene che codifica per la subunità α di un canale del sodio voltaggio dipendente (Dichgans et al., 2005).

Sebbene la FHM sia un raro sottotipo genetico dell'emicrania con aura, le somiglianze cliniche (con l'emicrania tipica, con e senza aura) suggeriscono almeno la possibilità di una fisiopatologia condivisa.

Le forme più comuni di emicrania (emicrania senza aura, emicrania con aura) hanno profili genetici di base complessi. Si stima che circa la metà della propensione a sviluppare l'emicrania sia dovuta a effetti genici additivi, mentre l'altra metà è attribuibile a fattori ambientali (Gasparini et al., 2013; Silberstein & Dodick, 2013).

Una metanalisi di studi di associazione genomica (GWAS), comprendenti 375.000 individui, ha rivelato 44 varianti genetiche che coinvolgono 38 loci distinti in tutto il genoma che sono associate con una maggiore o minore suscettibilità all'emicrania (Gormley et al., 2016). Incredibilmente, sia i geni con ruoli precedentemente noti nella nocicezione sia nei canali ionici non erano comuni tra i loci di suscettibilità GWAS.

I geni identificati hanno dimostrato di essere presenti prevalentemente nel tessuto muscolare liscio vascolare e viscerale, così come in alcune regioni cerebrali.

Le funzioni note dei geni identificati sono diverse e comprendono interazioni cellula-cellula, biologia vascolare e regolazione sinaptica.

Dato che i loci di suscettibilità identificati attraverso il GWAS conferiscono ciascuno solo un effetto individuale di dimensioni molto ridotte, i ricercatori hanno utilizzato punteggi di rischio poligenico per comprendere l'impatto cumulativo di queste varianti genetiche comuni.

Curiosamente, i punteggi di rischio poligenico sono più grandi nei casi di emicrania familiare rispetto ai casi di popolazione individuale, indicando che un'aggregazione di varianti comuni contribuisca all'architettura genetica che si osserva nelle famiglie con emicrania (Gormley et al., 2018).

1.1.6 Fisiopatologia

Mentre un tempo l'attacco di emicrania era attribuibile a una disfunzione vascolare (teoria vascolare), oggi si ritiene che esso abbia una genesi multifattoriale, eventualmente con effetti vascolari secondari.

Storicamente si riteneva che l'aura emicranica fosse dovuta alla vasocostrizione cerebrale mentre il mal di testa alla vasodilatazione cerebrale. Tuttavia, si sono accumulate prove contro il ruolo della vascolarizzazione intracranica nel generare l'attacco emicranico. In primo luogo, vi è una solida evidenza di studi di risonanza magnetica funzionale che una fase di iperemia focale precede la fase di oligoemia durante l'aura emicranica (Dalkara et al., 2010). In secondo luogo, la cefalea può iniziare mentre il flusso sanguigno corticale rimane ridotto, rendendo così obsoleta la teoria secondo la quale la vasodilatazione sia l'unico meccanismo del dolore.

L'oligoemia che si diffonde nella corteccia cerebrale a una velocità di 2-4mm/minuto durante l'aura emicranica non è conforme a territori vascolari distinguibili, il che rende improbabile che il vasospasmo delle singole arterie cerebrali, con conseguente ischemia cerebrale, sia la fonte dell'aura (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

Inoltre, uno studio MRA di attacchi di emicrania provocati da nitroglicerina ha mostrato che non vi è alcun cambiamento nei diametri delle arterie cerebrali durante l'attacco emicranico (Schoonman et al., 2008). Pertanto, attualmente la teoria prevalente associa l'attacco di emicrania ad una alterazione della normale funzione cerebrale.

La funzione cerebrale atipica durante l'emicrania coinvolge probabilmente aree cerebrali diffuse, comprese le regioni che fanno parte di diverse reti funzionali che sono responsabili dell'elaborazione del dolore, degli stimoli visivi, uditivi, olfattivi, della regolazione del sonno e della veglia, e della coscienza (A. Charles, 2013). L'attività atipica all'interno di queste reti funzionali e le interazioni atipiche tra di esse potrebbero essere associate ai sintomi dell'emicrania come cefalea, allodinia, fotosensibilità, fonosensibilità, ipersensibilità olfattiva, affaticamento e diminuzione della capacità di concentrarsi.

L'esistenza di un generatore dell'emicrania (*migraine generator*), una regione cerebrale responsabile dello scatenamento dell'attacco di emicrania, è oggetto di dibattito. La ricerca di un generatore di emicrania è tipicamente focalizzata sulle regioni del tronco encefalico che modulano il dolore e sull'ipotalamo.

A sostegno della presenza di una regione del tronco encefalico che funge da probabile generatore dell'emicrania, studi di risonanza magnetica funzionale (MRI) eseguiti durante attacchi di emicrania hanno dimostrato l'attivazione di regioni del tronco encefalico (ad esempio il ponte rostrale dorsale) prima dell'attivazione delle regioni corticali e prima dell'insorgenza dei sintomi dell'emicrania (Stankewitz & May, 2011). Anche l'ipotalamo è stato considerato un possibile generatore di emicrania, poiché molti sintomi della fase premonitrice (ad esempio cambiamenti dell'umore, sete, desiderio di cibo, sbadigli eccessivi e sonnolenza) sono suggestivi di una disfunzione ipotalamica.

Uno studio PET sugli attacchi di emicrania provocati dalla nitroglicerina ha rivelato attivazioni durante la fase prodromica nell'ipotalamo posterolaterale, in diverse regioni del tronco encefalico (ad esempio l'area tegmentale del mesencefalo, il grigio periacqueduttale e il ponte dorsale) e in diverse aree corticali (Fig.7) (Maniyar et al., 2014).

Un altro studio ha utilizzato la risonanza magnetica funzionale in un paziente per 31 giorni ed è stato in grado di rilevare tre attacchi di emicrania. Questo studio ha mostrato un aumento dell'attività nell'ipotalamo 24 ore prima dell'insorgenza del dolore da cefalea, così come l'accoppiamento funzionale dell'ipotalamo con i nuclei spinali del trigemino e con il ponte rostrale dorsale (Schulte & May, 2016).

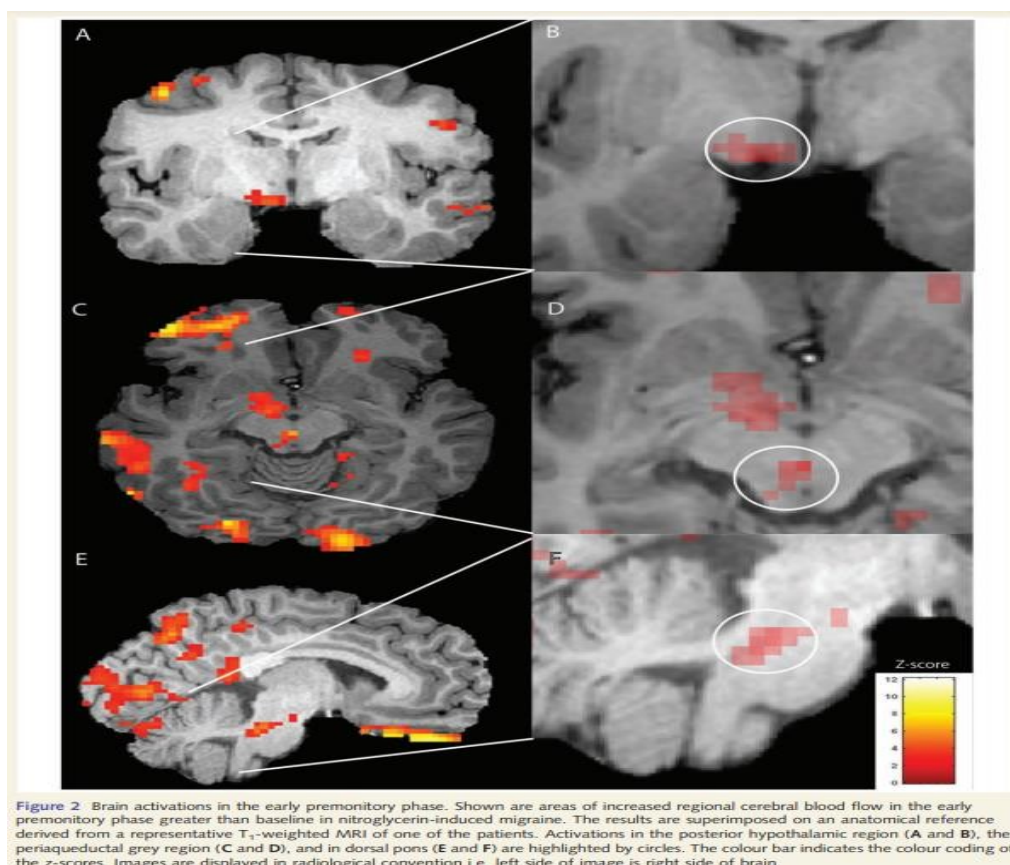


Figura 7. Aree di attivazione PET nella fase Prodromica dell'emicrania (Maniyar et al., 2014).

Mentre una singola regione cerebrale potrebbe generare l'attacco di emicrania, o un'alterazione funzionale all'interno di una singola regione cerebrale potrebbe ridurre la soglia di generazione dell'attacco emicranico, sembra probabile che non esista un unico "generatore di emicrania" condiviso da tutte le persone con emicrania e che non vi sia un unico *migraine generator* all'interno dello stesso individuo da un attacco all'altro (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

I sintomi dell'emicrania sono molto variabili da un attacco all'altro e da individuo a individuo. Non esiste un sintomo specifico che venga identificato in modo affidabile come il primo sintomo. Infatti, durante l'attacco di emicrania c'è una sostanziale co-occorrenza di sintomi, il che significa che sintomi multipli sono presenti in uno schema di sovrapposizione, invece di una cascata lineare di un sintomo che porta al successivo. Queste caratteristiche cliniche dell'attacco di emicrania potrebbero suggerire una alterazione parallela nell'attività funzionale di diverse regioni e/o reti cerebrali, al contrario di una cascata lineare di disfunzioni in una regione che porta a disfunzioni nelle regioni successive (A. Charles, 2013).

La “*Cortical Spreading Depression*” (CSD) è considerata il substrato elettrofisiologico dell'aura emicranica. La CSD tende ad iniziare nel lobo occipitale e si diffonde in avanti nell'emisfero cerebrale a una velocità di circa 2-4mm/min. L'onda CSD provoca un'interruzione dei gradienti ionici che contribuisce alla depolarizzazione seguita da un periodo di iperpolarizzazione. Secondariamente a questa onda, si verifica una corrispondente fase iniziale di iperemia seguita da oligoemia (A. C. Charles & Baca, 2013).

Nell'uomo, la CSD è stata studiata indirettamente utilizzando l'imaging funzionale.

Uno studio che ha utilizzato la risonanza magnetica funzionale dipendente dal livello di ossigenazione del sangue (BOLD) durante l'aura visiva è stato in grado di dimostrare ondate di risposta BOLD aumentata seguita da una diminuzione del segnale BOLD, che viaggiava sulla corteccia occipitale a una velocità di 3,5mm/min, una velocità simile a quella della CSD nei modelli animali (Hadjikhani et al., 2001). Il periodo di attivazione cerebrale seguito dal periodo di disattivazione potrebbe corrispondere al pattern di sintomi positivi (ad esempio lo scotoma scintillante) seguiti dai sintomi negativi (ad esempio scotomi negativi) tipici dell'aura emicranica, nozione tra l'altro supportata da un altro studio di imaging funzionale più recente (Arngim et al., 2017).

L'onda di diffusione corticale non è confinata all'interno della distribuzione di un'arteria cerebrale, ma attraversa le aree perfuse dalle arterie cerebrali medie e

posteriori, avanzando con un fronte d'onda distinto fino al raggiungimento di un cambiamento importante nell'architettura cellulare corticale (ad esempio in corrispondenza del solco centrale) (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

Si discute se la CSD possa o meno portare all'attivazione del sistema trigemino-cervicale e quindi a scatenare la fase di cefalea dell'attacco di emicrania (Burstein et al., 2012).

Alcuni dati suggeriscono che la CSD evochi una serie di eventi corticali, meningei e del tronco encefalico coerenti con lo sviluppo della cefalea.

In modelli di ratto, la stimolazione focale della corteccia visiva ha indotto la CSD e, circa 14 minuti dopo, ha innescato un'attivazione duratura dei nocicettori meningei (Zhang et al., 2010). Alcuni ritengono che questa attivazione dei nocicettori meningei inneschi lo stravasamento di proteine della dura madre e il rilascio di neuropeptidi vasoattivi come il peptide legato al gene della calcitonina (CGRP) e l'adenilato ciclasi attivante il polipeptide ipofisario (PACAP), contribuendo alla segnalazione lungo la via trigemino-vascolare (Dodick, 2018).

È interessante notare che il blocco del ganglio trigeminale non sembra interrompere l'attivazione dei neuroni di secondo ordine del nucleo caudale del trigemino indotta dalla CSD (Lambert et al., 2011), suggerendo che la stimolazione periferica di questo sistema trigemino-cervicale non sia l'unico meccanismo attraverso il quale si attiva la fase di cefalea dell'attacco emicranico. Inoltre, la maggior parte dei pazienti non presenta emicrania, o può manifestare un'aura senza cefalea, o un'aura dopo l'inizio della fase cefalgica. Sebbene vi siano prove del contrario, presumibilmente la CSD non si verifica prima dell'insorgenza dell'emicrania senza aura. Pertanto, è possibile che esistano altri meccanismi di attivazione trigemino-cervicale e di sviluppo del mal di testa emicranico.

È possibile che gli eventi fisiologici durante la fase prodromica contribuiscano sia all'aura che all'attacco emicranico nei soggetti predisposti geneticamente (Dodick, 2018).

Il sistema trigemino-cervicale è il sistema anatomico di base che sottende l'attacco di emicrania (Fig.8). Questo è costituito dalle afferenze sensoriali trigeminali e cervicali

provenienti dalle strutture sensibili al dolore, intracraniche ed extracraniche, ad esempio dura madre, vasi sanguigni cerebrali e meningei e parte posteriore della testa/collo, dalle proiezioni al ganglio trigeminale e al nucleo caudale del trigemino (che si estende caudalmente includendo l'input delle radici nervose C2 e C3), dalle fibre ascendenti dal nucleo trigeminale caudale ai nuclei del tronco encefalico, del talamo, dell'ipotalamo e dei gangli della base e le proiezioni di questi nuclei alle aree corticali di ordine superiore (Nosedá & Burstein, 2013).

L'attivazione del sistema trigemino-cervicale determina la trasmissione di impulsi a livello centrale verso la prima sinapsi all'interno delle lamine I e II del nucleo trigeminale caudale. Da questo punto gli impulsi nervosi viaggiano in senso rostrale verso la corteccia attraverso i centri talamici di collegamento. L'attivazione del sistema trigemino-cervicale porta alla liberazione di neuropeptidi vasoattivi dalle afferenze sensoriali che innervano le principali arterie intracraniche, un processo definito "infiammazione neurogenica" (Akerman et al., 2013). I neuropeptidi che vengono rilasciati comprendono CGRP, sostanza P, polipeptide intestinale vasoattivo (VIP), ossido nitrico (NO) e PACAP (Gasparini et al., 2013). Il rilascio di questi neuropeptidi vasoattivi provoca la dilatazione dei vasi, lo stravasamento di proteine plasmatiche e infiammazione, inoltre contribuisce probabilmente a causare il mal di testa dell'attacco emicranico (Spekker et al., 2021).

Il cervello emicranico ha risposte esuberanti agli stimoli sensoriali, un'ipereccitabilità probabilmente legata all'allodinia, alla fotosensibilità, alla fonosensibilità e all'ipersensibilità olfattiva dell'emicrania.

Gli studi di risonanza magnetica funzionale dimostrano che il cervello emicranico presenta maggiori attivazioni indotte dallo stimolo di regioni che facilitano la percezione di stimoli rispetto al cervello non emicranico (Datta et al., 2013; Moulton et al., 2011; Schwedt et al., 2015). Non è ancora chiaro se queste attivazioni esuberanti sono attribuibili a un'eccitabilità corticale intrinseca, a una mancanza di inibizione corticale o ad una combinazione di entrambi i processi (H.-C. Diener et al., 2012)

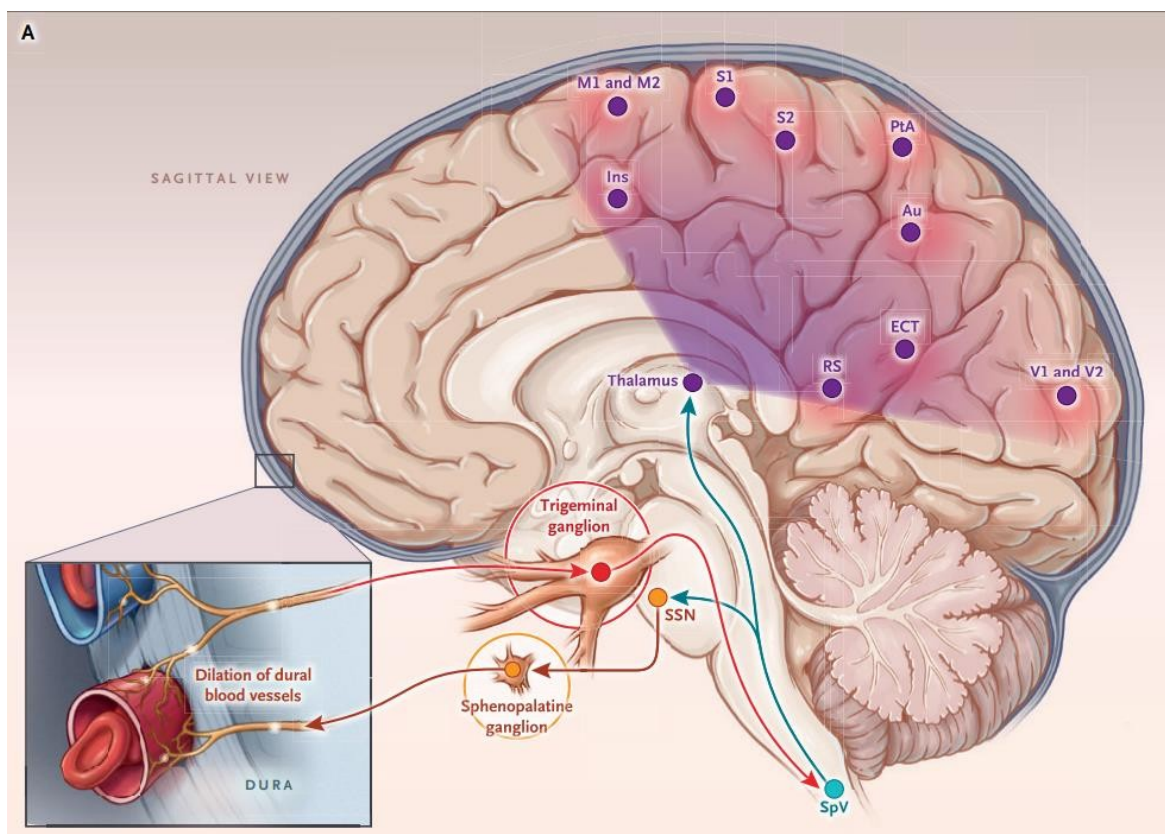


Figura 8. Il sistema trigemino-vascolare, substrato anatomofisiologico dell'emicrania (Ashina, 2020).

Nel cervello emicranico è stato dimostrato che le regioni del tronco encefalico che inibiscono principalmente il dolore si ipoattivano in risposta al dolore, potenziando ulteriormente l'esperienza di dolore emicranico (Moulton et al., 2008).

Inoltre, studi elettrofisiologici e di imaging funzionale hanno dimostrato che la fase interictale dell'emicrania non ha la normale risposta abituale di assuefazione a stimoli ricorrenti o prolungati, rendendo il paziente emicranico meno incline ad adattarsi a tali stimoli (Stankewitz et al., 2013). L'attivazione ricorrente e/o prolungata del sistema trigemino-cervicale può portare a una sensibilizzazione periferica e centrale. I neuroni sensibilizzati hanno soglie di attivazione più basse, aumentata attività spontanea e campo recettivo espanso. Circa tre quarti delle persone affette da emicrania presentano evidenze di sensibilizzazione centrale (ad esempio riduzione della soglia del dolore nei territori del

nervo trigemino e anche extratrigeminali) durante l'attacco di emicrania (Burstein et al., 2000).

Circa due terzi delle persone affette da emicrania sviluppano allodinia cutanea durante un attacco di emicrania, una manifestazione clinica di sensibilizzazione (Ashkenazi et al., 2007; Bigal, Ashina, et al., 2008; Lipton et al., 2008). L'esperienza di sensibilizzazione durante un attacco di emicrania provoca dolore, disagio e potrebbe anche ridurre l'efficacia delle terapie abortive dell'emicrania.

1.1.7 Trattamento e gestione

La natura del disturbo dovrebbe essere spiegata al paziente e bisognerebbe rassicurarlo sul fatto che, sebbene si tratti di un disturbo doloroso e potenzialmente disabilitante, l'emicrania ha una prognosi complessivamente favorevole.

Bisognerebbe inoltre spiegare che non esiste una cura definitiva per l'emicrania ma è disponibile un trattamento di gestione.

Evitare i fattori scatenanti, in particolare quelli di natura nociva (ad esempio profumi forti), è importante nella gestione dell'emicrania, ma consigliare semplicemente al paziente di evitare lo stress e di rilassarsi di più è solitamente privo di efficacia. In effetti, il consiglio standard di evitare i fattori scatenanti è stato messo in discussione da uno studio clinico che ha dimostrato che le strategie di adattamento a certi fattori scatenanti sono associate a una riduzione prospettica dei giorni di cefalea, al contrario dell'evitare questi fattori scatenanti (Martin et al., 2014). Spesso risulta utile consigliare di ridurre l'eccessivo consumo di caffeina, di smettere di fumare e ridurre l'assunzione di alcolici.

L'uso di farmaci noti per causare cefalea (ad esempio inibitori di pompa protonica, reserpina, nifedipina, derivati della teofillina, caffeina, vasodilatatori ecc.) deve essere interrotto, o modificato con altri farmaci se possibile.

L'uso di estrogeni e contraccettivi orali dev'essere interrotto se sospetto di contribuire alla cefalea sebbene in alcuni pazienti non sia possibile.

Programmi di esercizio fisico per promuovere il benessere, la correzione della dieta (sia degli eccessi alimentari sia del digiuno prolungato), l'igiene del sonno possono essere utili.

Il tema dei fattori dietetici nell'emicrania è controverso. Le alterazioni radicali della dieta sono raramente giustificate e raramente efficaci; una dieta che favorisce incremento degli omega-3 e la riduzione dell'apporto di omega-6 può essere utile per riduzione della cefalea (Ramsden et al., 2013). Evitare alimenti contenenti nitriti (come hot dogs, affettati ecc.) e cibi contenenti glutammato di sodio può essere utile. Evitare il glutammato monosodico può però essere difficile perché è un componente di molti alimenti in scatola e cibi pronti ed è largamente utilizzato nei ristoranti, soprattutto nella preparazione di piatti tipici orientali. Formaggi stagionati, vino rosso, cioccolato, carne di maiale e molti altri cibi sono stati ritenuti in grado di provocare il mal di testa. Questi alimenti contengono per lo più tiramina, feniletilamina e octopamina, tuttavia il verificarsi di una "precipitazione" dietetica dell'emicrania è poco frequente (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

Le persone affette da emicrania possono notare che lo stress è un fattore scatenante per gli attacchi ma è difficile aiutarli a gestire o evitare lo stress. La gestione dello stress a lungo termine può richiedere l'aiuto di uno psicologo o di un altro professionista adeguatamente formato. Tecniche utili di autogestione sono il biofeedback, gli esercizi di rilassamento, l'ipnosi e percorsi cognitivo comportamentali.

La terapia farmacologica può essere somministrata in modo profilattico per prevenire gli attacchi di emicrania o in modo sintomatico per alleviare il dolore, la nausea e il vomito.

La terapia profilattica è necessaria quando la frequenza o la durata degli attacchi interferisce seriamente con lo stile di vita del paziente. Altre indicazioni per la terapia profilattica includono sintomi neurologici gravi o prolungati o la mancanza di risposta al trattamento sintomatico. In generale la profilassi dev'essere presa in considerazione se gli attacchi si verificano con una frequenza di uno/due giorni alla settimana. I soggetti con

emicrania frequente necessitano comunemente di trattamenti sia sintomatici che profilattici.

1.1.7.1 Trattamenti Sintomatici. La personalizzazione della terapia dell'emicrania è necessaria perché nessun approccio è efficace per tutti i pazienti.

Il trattamento sintomatico dovrebbe iniziare il più precocemente possibile nello sviluppo di un attacco. Se venisse riconosciuta un'aura, i pazienti dovrebbero assumere farmaci durante l'aura piuttosto che aspettare l'inizio del dolore.

I limiti devono essere espressi per quanto riguarda la frequenza di utilizzo del trattamento acuto, al fine di prevenire la cefalea da uso eccessivo di farmaci. Per alcuni, farmaci non specifici (Fig.9) come gli analgesici orali (ad esempio aspirina, acetaminofene, naprossene, ibuprofene) o combinazioni di analgesici e caffeina possono essere efficaci se il dolore non è molto forte. La caffeina favorisce l'assorbimento, aiuta a indurre la vasocostrizione e può ridurre l'attivazione dei neuroni serotoninergici del tronco encefalico.

Un'altra combinazione che può essere utile nel trattamento sintomatico dell'emicrania può coinvolgere un diverso analgesico non specifico, l'agente simpaticomimetico isometeptene mucato. Questo è disponibile in preparazioni combinate con acetaminofene e dicloralfenzone e ha il vantaggio di non aumentare la nausea e di essere ben tollerato, ma può non dare sollievo in caso di attacchi gravi.

Il paziente potrebbe aver bisogno di riposare in una stanza buia e silenziosa con un impacco di ghiaccio sulla testa. In questo modo si crea la migliore situazione per l'analgesico affinché faccia effetto (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

I farmaci specifici per l'emicrania (triptani e ditani) possono essere usati se gli analgesici aspecifici non forniscono sollievo adeguato o se il dolore è severo fin dall'inizio.

I farmaci specifici per l'emicrania sono più efficaci degli analgesici non specifici, soprattutto quando l'emicrania è invalidante. I triptani sono i più facili da utilizzare e

hanno meno effetti avversi della diidroergotamina, che infatti non viene più utilizzata nella pratica clinica.

Il Lasmiditan, agonista selettivo 5-HT_{1F} senza proprietà vasocostrittrici, ha dimostrato un'efficacia paragonabile a quella dei triptani in studi clinici di fase 3 anche se è associato a una riduzione della capacità di guida e all'incapacità di valutare la propria competenza alla guida; di conseguenza, poiché ai pazienti viene consigliato di non guidare un veicolo a motore o utilizzare macchinari per almeno 8 ore dopo l'ingestione, l'uso di Lasmiditan può essere limitato (Ashina, 2020).

Va ricordato che, una volta che l'attacco emicranico è completamente avviato, i preparati orali sono quasi sempre meno efficaci a causa della ridotta motilità gastrointestinale e dello scarso assorbimento. Se si sviluppano nausea e/o vomito, spesso è necessario ricorrere a vie di somministrazione non orali (supposte, intranasali e/o iniezioni). Gli antiemetici possono essere necessari come trattamento aggiuntivo, in aggiunta a farmaci non specifici e/o specifici per l'emicrania quando sono presenti nausea e vomito.

Combinare trattamenti acuti con diversi meccanismi d'azione è più efficace di somministrare un singolo agente. In caso di emicrania, la combinazione di un FANS, di un triptano e di un antiemetico con proprietà di antagonista dei recettori dopaminergici di tipo 2 (ad esempio la metoclopramide), ha come bersaglio più substrati della fisiopatologia dell'emicrania acuta.

Uno studio clinico randomizzato ha dimostrato la superiorità del trattamento stratificato (scelta del farmaco in base alla gravità dell'attacco e alla disabilità) rispetto al trattamento graduale (assumere sempre prima un FANS e aspettare prima di assumere un triptano) nel trattamento sintomatico dell'emicrania (Lipton et al., 2000).

- **Triptani**

Questi agenti, chiamati collettivamente triptani, insieme alle preparazioni di ergot che sono meno selettive, hanno una forte attività agonista sul recettore 5-HT_{1B}, che media la vasocostrizione dei vasi cranici, e sul recettore 5-HT_{1D}, che porta all'inibizione del rilascio di neuropeptidi sensoriali da parte delle afferenze trigeminali perivascolari.

Gli esperimenti dimostrano che l'attivazione dei recettori 5-HT_{1B}/5-HT_{1D} può attenuare l'eccitabilità delle cellule del nucleo caudato del trigemino, le quali ricevono l'imput dal nervo trigemino. Di conseguenza, gli agonisti 5-HT_{1B}/5-HT_{1D} possono agire sia a livello centrale che periferico del sistema trigemino-vascolare e almeno una parte della loro azione clinica può essere mediata a livello centrale.

Some Commonly Used Oral Nonspecific Acute Migraine Treatments	
Agent	Single Dose
Acetaminophen	1000 mg
Aspirin	500–1000 mg
Ibuprofen	200–400 mg
Naproxen sodium	550 mg
Diclofenac potassium	50–100 mg
Ketoprofen	75–100 mg
Flurbiprofen	100 mg
Acetaminophen/aspirin/caffeine	500/500/130 mg
Acetaminophen 325 mg/isometheptene mucate 65 mg/dichloralphenazone 100 mg	2 CAP, then 1 CAP q 1 h PRN; maximum 5 CAP/12 h

Figura 9. Tabella presa da (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

La somministrazione del Sumatriptan può avvenire per via orale, intranasale e mediante iniezione sottocutanea. Gli effetti collaterali del Sumatriptan per via iniettiva includono reazione locale al sito di iniezione, di solito di entità lieve-moderata, e una sensazione transitoria di formicolio o arrossamento che può essere generalizzato o localizzato. Un senso di pesantezza o di pressione a livello del collo o al torace si verifica in una piccola percentuale di riceventi (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.). Raramente dura più di qualche minuto e in genere non è associato ad alterazioni elettrocardiografiche o ad altre prove di ischemia miocardica. Tuttavia, poiché è stato dimostrato che il Sumatriptan comporta una lieve riduzione del diametro delle arterie coronarie (Newman et al., 2005), dev'essere usato con cautela nei pazienti che presentano fattori di rischio per la malattia coronarica e non dev'essere somministrato a pazienti con qualsiasi dato anamnestico suggestivo di insufficienza coronarica. È inoltre controindicato nei pazienti con ipertensione non trattata, malattia ischemica o vaso-

occlusiva cerebrovascolare, malattia vascolare periferica, e in chi usa preparati a base di ergot. È controindicato nelle donne durante la gravidanza e nei pazienti con emicrania emiplegica o con aura troncoencefalica. Secondo l'American Academy of Pediatrics, attualmente il sumatriptan appartiene al gruppo di farmaci generalmente compatibili con l'allattamento al seno.

In Italia sono attualmente disponibili sei Triptani (*sumatriptan*, *zolmitriptan*, *rizatriptan*, *almotriptan*, *eletriptan*, *frovatriptan*). Tutti sembrano avere un effetto benefico sui sintomi associati all'emicrania, tra cui nausea, fotofobia e fonofobia e inoltre migliorano la capacità del paziente di tornare a svolgere le sue normali attività. I potenziali effetti collaterali sono molto simili: formicolio, vampate di calore e sensazione di pienezza alla testa, al collo o al petto. In generale le indicazioni e le controindicazioni per tutti gli agonisti 5-HT₁ sono simili. Non sono sicuri se somministrati entro le 24 ore dalla somministrazione di preparazioni a base di ergot o altri membri della classe dei Triptani.

Al momento non esistono prove che permettano di prevedere con esattezza quale di questi agenti sia più efficace in un determinato paziente. Se si verificano nausea o vomito gravi all'inizio di un attacco, si dovrebbe usare la via parenterale o intranasale.

La recidiva di cefalea dopo il sollievo iniziale può richiedere la ripetizione della dose. In caso di attacchi futuri, si può usare una dose più alta (se disponibile), oppure il triptano può essere combinato con un FANS e/o un antiemetico.

Se un agente fallisce, sembra ragionevole provarne un altro della stessa classe, a meno di importanti effetti collaterali.

Dal momento che è stato dimostrato che alcuni di questi agenti hanno una biodisponibilità orale più bassa quando vengono assunti da pazienti con emicrania, sia durante un attacco che nel periodo intermedio (Aurora et al., 2006), è logico considerare la combinazione con metoclopramide per ridurre lo svuotamento gastrico.

- Ergot

Dal momento che sono poco disponibili e sono stati ampiamente sostituiti da agenti più recenti, i preparati a base di ergot non hanno più un ruolo nel trattamento sintomatico dell'emicrania. Le azioni dell'ergotamina tartrato e di altri preparati a base di ergot sono complesse. Sono sia vasocostrittori sia vasodilatatori, a seconda della dose e del tono a riposo dei vasi bersagliati e probabilmente esercitano i loro effetti sull'emicrania attraverso l'attività agonista sul recettore 5-HT.

I preparati orali sono molto meno efficaci di quelli somministrati per via rettale o parenterale. Se si sceglie di usarli, 2mg di ergotamina tartrato devono essere assunti non appena il paziente riconosce i sintomi di un attacco di emicrania. Questa dose, associata a una semplice combinazione di analgesico-caFFEina per via orale può essere assunta nuovamente entro un'ora. Se la nausea è fastidiosa, metoclopramide in dosi da 10 mg per via orale favorisce l'assorbimento dell'ergotamina tartrato e può prevenire il vomito. Per i pazienti prossimi al vomito o che stanno vomitando, una supposta antiemetica come la clorpromazina o la proclorperazina può essere utile (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

L'ergotamina deve essere utilizzata con cautela dai pazienti con ipertensione e quelli con malattie vascolari periferiche. È controindicata nei pazienti con malattia coronarica e nelle donne in gravidanza. È sconsigliabile somministrare ergotamina a pazienti in cui l'aura sia particolarmente prolungata o caratterizzata da deficit neurologico importante.

La diidroergotamina (DHE) è un trattamento per l'emicrania dagli anni '40. La sua scarsa biodisponibilità orale ne limita la somministrazione alla via parenterale e intranasale (Fig.10). I pazienti possono auto-somministrarsi il farmaco per ognuna di queste vie. La DHE dev'essere presa in considerazione quando la nausea e il vomito limitano l'uso di farmaci orali o quando altri farmaci sono inefficaci.

Sebbene gli effetti del DHE siano più lenti rispetto a quelli del sumatriptan (Fig.10), l'efficacia dopo 2 ore è simile e il farmaco è associato a una minore ricorrenza della cefalea nelle successive 24 ore. L'aumento della nausea in alcuni pazienti può

richiedere l'associazione con un agente antiemetico. Quando viene somministrato per via endovenosa in un contesto di cure mediche acute, l'uso di un antiemetico è obbligatorio (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

Serotonin (5-HT) Agonists Used in Acute Migraine Treatment				
Drug	Route(s)	Dose	May Repeat Doses if Headache Recurs (h)	Maximum Dose per 24 h (mg)
Dihydroergotamine (DHE-45)	IV	0.5, 1 mg	1	3
	IM	0.5, 1 mg	1	3
	SQ	0.5, 1 mg	1	3
(Migranal)	Nasal spray	2 mg (0.5 mg/spray) one spray in each nostril, repeat in 15 min		3
Almotriptan (Axert)	Oral	6.25, 12.5 mg	2	25
Eletriptan (Relpax)	Oral	20, 40 mg	2	80
Frovatriptan (Frova)	Oral	2.5 mg	2	7.5
Naratriptan (Amerge)	Oral	1 mg, 2.5 mg*	4	5
Rizatriptan (Maxalt)	Oral	5 mg, 10 mg*	2	30
Sumatriptan (Imitrex)	Oral	25 mg, 50 mg, 100 mg	2	200
	SQ	4, 6 mg	1	12
	Intranasal	5 mg, 20 mg*	2	40
Zolmitriptan (Zomig)	Oral	2.5 mg, * 5 mg	2	10
	Intranasal	5 mg	2	10

IM, Intramuscular; IV, intravenous; SQ, subcutaneous.

*These are the recommended starting dosages based on efficacy and tolerability.

Figura 10. Tabella presa da (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

Subcutaneous and Intranasal Serotonin (5-HT) Agonists						
Drug	Dose (mg)	HEADACHE RESPONSE (%)*			Recurrence of Headache (%)†	
		1 h	2 h	4 h		
Dihydroergotamine	Subcutaneous	1	57	73	85	18
	Intranasal	2	46	47-61	56-70	14
Sumatriptan	Subcutaneous	6	70	75	83	35-40
	Intranasal	20	55	60	NA	35-40
Zolmitriptan	Intranasal	5	55	70	78	25

NA, Not available.

*Headache response is defined as a reduction of headache severity from moderate or severe pain to mild or no pain.

†Recurrence of headache within 24 h after initial headache response.

Figura 11. Tabella presa da (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

Oral Serotonin (5-HT) Agonists					
Drug	Dose (mg)	HEADACHE RESPONSE (%)*			Recurrence of Headache (%) [†]
		1 h	2 h	4 h	
Almotriptan	12.5	35	57	NA	23
Eletriptan	20	20	49	NA	30
	40	30	60	NA	22
Frovatriptan	2.5	NA	42	61	10–25
Naratriptan	1	19	42	51	17–28
	2.5	21	48	67	2.5
Rizatriptan	5	30	60	NA	30–35
	10	37	67–77	NA	10
	25	NA	52	68	35–40
Sumatriptan	50	NA	50	70	50
	100	NA	56	75	100
	2.5	38	64	75	31
Zolmitriptan	5	44	66	77	5

Note: Composite data from product information inserts and literature.

NA, Not available.

*Headache response is defined as a reduction in headache severity from moderate or severe pain to mild or no pain.

[†]Recurrence of headache within 24 h after initial headache response.

Figura 12. Tabella presa da (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

• Ditani

I Ditani appartengono a una nuova classe di farmaci che ha come bersaglio il recettore 5-HT_{1F} per il trattamento acuto dell'emicrania.

Il Lasmiditan, antagonista 5-HT_{1F} altamente selettivo, è stato approvato nel 2019. I ditani sono strutturalmente diversi dai triptani, in quanto questi ultimi possiedono una struttura indolica che somiglia molto al recettore 5-HT, mentre i ditani sostituiscono questo gruppo indolo con una impalcatura piridino-piridinica. I triptani si legano in modo non selettivo ai recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} e, con affinità variabile, ai recettori 5-HT_{1F}, causando una vasocostrizione diretta. Invece i ditani sono selettivi per il recettore 5-HT_{1F} e il loro meccanismo d'azione è neuronale senza evidenza di effetti vascolari (Goadsby & Classey, 2003). Studi preclinici hanno dimostrato che il Lasmiditan inibisce il rilascio di CGRP attraverso il legame con 5-HT_{1F} (Labastida-Ramírez et al., 2020). Il rilascio di stimoli che provocano dolore (CGRP, sostanza P) dalla membrana presinaptica del sistema trigeminale può essere misurato indirettamente quantificando lo stravasamento di proteine dalla dura madre in seguito a stimolo dolorifico (Markowitz et al., 1987). Lasmiditan ha dimostrato di bloccare la fuoriuscita delle proteine plasmatiche (Johnson et al., 1997). Comunque, lo stravasamento di proteine plasmatiche come bersaglio terapeutico è ancora in fase di studio (Zobdeh et al., 2021).

Lasmiditan è associato a effetti collaterali relativi al sistema nervoso centrale, tra cui vertigini, sonnolenza e parestesia (Goadsby et al., 2019).

1.1.7.2 Trattamenti Profilattici. Un programma di profilassi è appropriato quando gli attacchi si verificano settimanalmente o più volte al mese, oppure quando si verificano meno spesso ma sono molto più prolungati e debilitanti.

Gli agenti profilattici più efficaci disponibili sono in grado di ridurre la frequenza della cefalea di almeno il 50% in circa il 50% dei pazienti (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

I farmaci preventivi vengono generalmente titolati gradualmente fino alla dose minima efficace o alla dose massima tollerata. Questo target viene mantenuto per almeno 3 mesi e, in caso di risposta positiva, si continua a somministrare il farmaco fino alla stabilizzazione clinica per almeno 6-12 mesi.

Esistono diverse linee guida per la scelta delle terapie preventive per l'emicrania episodica, tra cui quelle dell'American Academy of Neurology (AAN)/American Headache Society (AHS), Canadian Headache Society e dell'European Federation of Neurological Societies (Loder et al., 2012).

I livelli di raccomandazione espressi dall'AAN/AHS sono basati soltanto sulla forza dei dati di efficacia, mentre le linee guida canadesi ed europee tengono conto di un equilibrio tra potenziali benefici ed effetti nocivi.

Le terapie di prima linea, tra cui il Topiramato, Divalproex, Metoprololo e Propanololo, sono raccomandate da tutte le linee guida (Loder et al., 2012).

Some Commonly Used Migraine Preventive Medications				
Drug	Initial Dose (mg)	Typical Daily Dose Range	Common Adverse Effects	Serious Adverse Effects
Amitriptyline	10–25	25–150	Weight gain, constipation, sedation	Cardiac dysrhythmias
Nortriptyline	10–25	25–150	Weight gain, constipation, sedation	Cardiac dysrhythmias
Protriptyline	5–10	10–30	Constipation, sedation	Cardiac dysrhythmias
Topiramate	15–25	75–200	Paresthesias, fatigue, weight loss, cognitive impairment	Glaucoma, hyperthermia, metabolic acidosis, nephrolithiasis
Divalproex sodium	250–500	750–1500	Alopecia, weight gain, tremor, nausea	Pancreatitis, liver failure, thrombocytopenia
Gabapentin	300	900–2400	Dizziness, fatigue, edema, sedation	
Propranolol	40–60	40–240	Depression, fatigue	Bradycardia
Atenolol	25	50–100	Depression, fatigue	Bradycardia
Verapamil	80–160	160–480	Edema, constipation	Hypotension, dysrhythmias

Adapted from Garza, I., Swanson, J.W., 2006. Prophylaxis of migraine. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2 (3), 281–291.

Figura 13. Tabella presa da (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

• β -Bloccanti

Gli antagonisti β -adrenergici (β -bloccanti) sono ampiamente utilizzati per la profilassi dell'emicrania (Silberstein et al., 2012). Il Propranololo in dosi 80-240 mg/die, se tollerato, dovrebbe essere somministrato per 2-3 mesi. La compliance aumenta con l'uso di una forma di Propranololo a lunga durata d'azione, somministrato una volta al giorno. Gli effetti collaterali non sono gravi generalmente. Possono verificarsi letargia o depressione e possono essere motivo di interruzione del farmaco. Possono verificarsi ipotensione, bradicardia, impotenza, insonnia e incubi. Come per tutti i β -bloccanti, il Propranololo deve essere sospeso lentamente per evitare complicazioni cardiache. È controindicato nelle persone con storia di asma o severa depressione e dev'essere utilizzato con cautela nei pazienti che utilizzano insulina o ipoglicemizzanti orali, perché può mascherare i sintomi adrenergici dell'ipoglicemia (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

Il Timololo, il Nadololo, l'Atenololo e il Metoprololo hanno probabilmente lo stesso beneficio del Propranololo sull'emicrania.

Il meccanismo d'azione non è noto. L'unica caratteristica farmacologica che separa i β -bloccanti nell'emicrania da quelli che non lo sono è la mancanza di attività simpaticomimetica.

- **Calcio-Antagonisti**

Sebbene non sia noto il meccanismo attraverso cui i Calcio-antagonisti incidano sull'emicrania, il loro uso era originariamente basato sulla capacità di prevenire la vasocostrizione oltre alla prevenzione dell'aggregazione piastrinica e dell'alterazione del rilascio e ricaptazione della serotonina. Diversi studi clinici hanno indicato un certo beneficio per il Verapamil e la Flunarizina nella prevenzione delle recidive (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

- **Antidepressivi**

L'Amitriptilina e altri antidepressivi triciclici possono essere utili nella profilassi dell'emicrania (Silberstein et al., 2012).

Il beneficio sembra essere indipendente dalla loro azione antidepressiva, che in genere richiede dosi superiori a quelle utilizzate per l'emicrania. Utilizzati in dosi di 10-150 mg alla sera, Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina o Desipramina possono fornire una certa riduzione degli attacchi di emicrania, anche se le prove di efficacia negli studi clinici sono disponibili solo per l'Amitriptilina.

Gli effetti collaterali possono essere piuttosto fastidiosi per il paziente. Sonnolenza mattutina, secchezza delle fauci, aumento di peso, tachicardia e costipazione sono comuni. Gli effetti collaterali anticolinergici possono diminuire con il tempo. Se tollerati, è consigliabile provare gli agenti triciclici per almeno tre mesi dopo aver raggiunto la dose terapeutica. La dose ottimale per la profilassi dell'emicrania è

determinata dalla titolazione alla minima dose efficace o massima tollerata entro il range terapeutico.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina non si sono dimostrati efficaci per la profilassi dell'emicrania e, in alcuni casi, possono provocare un peggioramento nel mal di testa (Moja et al., 2005).

Esistono studi non controllati che supportano l'uso degli inibitori delle monoammino-ossidasi (IMAO) per la profilassi dell'emicrania. Sfortunatamente, le restrizioni dietetiche che devono essere seguite con attenzione per evitare una crisi ipertensiva limitano l'uso di questi farmaci. Gli effetti collaterali degli IMAO comprendono ipotensione, ipertensione, agitazione, allucinazioni e ritenzione urinaria.

- **Anticonvulsivanti**

I farmaci antiepilettici sono, in genere, una classe di farmaci profilattici molto efficace. I loro meccanismi d'azione nella profilassi dell'emicrania sono sconosciuti.

L'acido valproico, somministrato sotto forma di Divalproex Sodico, è generalmente efficace (Silberstein et al., 2012) ad un range di 500-1750 mg/die, assunto in diverse dosi. Gli effetti collaterali comprendono sedazione, vertigini, aumento dell'appetito, aumento del tempo di sanguinamento, fragilità dei capelli e aumento asintomatico dei valori nei test di funzionalità epatica. Il valproato è controindicato nelle donne fertili perché è associato a un aumento del rischio di difetti del tubo neurale (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

Sebbene siano disponibili solo poche evidenze a supporto del suo utilizzo, il Gabapentin sembra essere efficace nella riduzione della frequenza dell'emicrania nella pratica clinica. Ha anche effetti benefici nel dolore somatico. Sembra relativamente ben tollerato, anche se le vertigini e la sedazione possono limitarne l'uso in alcuni pazienti. L'intervallo di dosaggio terapeutico abituale per il Gabapentin è di 900-2400 mg/die.

L'efficacia del Topiramato per l'emicrania è stata dimostrata in grandi studi randomizzati (Brandes et al., 2004). Il Topiramato ha effetti non solo sull'acido γ -amminobutirrico (GABA), ma anche sul glutammato non-N-metil-d-aspartato e

sull'attività dell'anidrasi carbonica. Può avere importanti effetti collaterali sedativi e cognitivi, per cui una titolazione lenta e graduale del farmaco fino all'intervallo terapeutico di 75-200 mg/die è la strategia migliore. Altri effetti collaterali includono parestesie e perdita di peso. Il farmaco è inoltre associato a un lieve aumento del rischio di calcoli renali di fosfato di calcio (Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M, s.d.).

La Zonisamide potrebbe essere una buona alternativa in caso di pazienti intolleranti al Topiramato che in precedenza avevano ottenuto una buona risposta (Mohammadianinejad et al., 2011).

- **Altri Trattamenti Profilattici**

La Ciproptadina è un antagonista periferico della serotonina, tipicamente usato nei pazienti pediatrici. Per i pazienti più giovani che non sono in grado di deglutire le pillole, la Ciproptadina è disponibile in una formulazione a sciroppo. A tutte le età questo farmaco provoca sonnolenza e può causare un significativo aumento di peso (Rao et al., 2000).

La Riboflavina somministrata per via orale alla dose di 400 mg al giorno, dimostra Schoenen in uno studio prospettico controllato randomizzato che ha coinvolto un numero relativamente piccolo di soggetti, è efficace nella profilassi dell'emicrania. Il suo effetto sulla frequenza degli attacchi non è stato statisticamente significativo fino al terzo mese dello studio. Gli effetti collaterali associati a questo agente sono minimi (Thompson & Saluja, 2017).

L'efficacia del magnesio nella profilassi dell'emicrania è dibattuto. L'integrazione di 600 mg di magnesio in una preparazione a lento rilascio è la dose raccomandata. La diarrea e l'irritazione gastrica indotte dal magnesio sono gli effetti collaterali più comuni (Yablon & Mauskop, 2011). L'aspirina, 325 mg, assunta a giorni alterni per la prevenzione di malattie cardiovascolari, può ridurre leggermente la frequenza dell'emicrania (O'Neill & Mann, 1978).

I FANS sono sempre più riconosciuti come benefici nella profilassi dell'emicrania e possono essere associati a una riduzione del rischio di sviluppo di emicrania cronica in soggetti con meno di 10 giorni di cefalea al mese sulla base di studi epidemiologici (Lipton et al., 2013).

L'iniezione di Onabotulinum toxin A nel trattamento dell'emicrania cronica è supportata da due ampi studi clinici multicentrici randomizzati e controllati con placebo (Dodick et al., 2010). La tossina botulinica è ritenuta in grado di alleviare il dolore in diverse condizioni; tuttavia, il meccanismo d'azione non è ben compreso. Si è ipotizzato che la tossina botulinica riduca il dolore inibendo il rilascio di neuropeptidi come il CGRP e la sostanza P, coinvolti nell'inizio dell'emicrania (Aurora et al., 2010; H. C. Diener et al., 2010; Herd et al., 2018). I complessi recettoriali SNARE sono coinvolti nella mecano-trasduzione degli stimoli nocivi. Si pensa che la tossina botulinica possa agire per prevenire l'emicrania attraverso la scissione di SNAP-25, una delle proteine del complesso SNARE, compromettendo la fusione delle vescicole sinaptiche e il rilascio dei neurotrasmettitori coinvolti nella sensibilità al dolore (Burstein et al., 2014).

Il Candesartan (bloccante il recettore dell'angiotensina II) e Lisinopril (ACE inibitore), sono antipertensivi che vengono probabilmente utilizzati meno spesso rispetto ad altri antipertensivi precedentemente discussi; ciononostante, entrambi sono risultati efficaci come preventivi per l'emicrania in studi randomizzati controllati e rimangono una valida opzione quando altri farmaci più comunemente utilizzati falliscono o non sono tollerati (Dorosch et al., 2019).

• Neurostimolazione

Nel 2014 uno stimolatore transcutaneo del nervo sopraorbitale è stato approvato dalla FDA per la prevenzione dell'emicrania in seguito a uno studio clinico che ha mostrato un modesto beneficio tra i pazienti con emicrania episodica (Schoenen et al., 2013). Il dispositivo è considerato sicuro; tuttavia, l'efficacia non è stata confermata in modo indipendente da altri sperimentatori. La stimolazione magnetica transcranica (TMS), una tecnica non invasiva che utilizza un impulso magnetico pensato per interrompere la *cortical spreading depression*, è stata approvata dalla FDA per il

trattamento sintomatico dell'emicrania con aura. La TMS a impulso singolo (sTMS) è stata studiata in uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato, in cui sono state osservate maggiori risposte di assenza di dolore a 2 ore, con effetto duraturo a 24 e 48 ore dopo il trattamento dell'emicrania con aura (Lipton et al., 2010).

In uno studio prospettico open-label su 263 pazienti con emicrania con o senza aura, con trattamento programmato due volte al giorno con la sTMS per 3 mesi, il 46% dei pazienti ha ridotto la frequenza della cefalea della metà o più, e non sono stati osservati effetti avversi gravi (Starling et al., 2018).

Uno stimolatore non invasivo del nervo vago è stato valutato per il trattamento acuto dell'emicrania in uno studio a doppio cieco, randomizzato e controllato (Tassorelli et al., 2018). Non sono stati osservati eventi avversi gravi.

• CGRP e Terapia Target

Da tempo la letteratura documenta il ruolo fondamentale del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) nella fisiopatologia dell'emicrania (Edvinsson, 2017).

In questo contesto è possibile misurare livelli elevati di CGRP nella vena giugulare interna durante un attacco acuto di emicrania, che poi si normalizzano con il trattamento con Sumatriptan (Goadsby & Edvinsson, 1993). Inoltre, l'infusione sperimentale di CGRP scatena l'emicrania nei pazienti che soffrono di emicrania ma non nei soggetti di controllo.

Lo sviluppo di antagonisti orali del CGRP (Gepanti) è stato in gran parte ostacolato dall'epatotossicità negli studi clinici; tuttavia, almeno due agenti (Rimegepant e Ubrogepant) hanno dimostrato efficacia e sicurezza in studi clinici di fase III per il trattamento acuto dell'emicrania (Puledda et al., 2023).

Quattro diversi anticorpi monoclonali hanno dimostrato sicurezza ed efficacia per il trattamento preventivo dell'emicrania in studi di fase III (Do et al., 2019). I dati prospettici indicano che questi farmaci rimangono efficaci anche in pazienti che hanno fallito fino a quattro studi preventivi precedenti. Il fastidio nel sito di iniezione è l'effetto collaterale più frequente, con un piccolo numero di pazienti che riferiscono anche

stitichezza. Tre di questi anticorpi monoclonali sono stati autorizzati negli Stati Uniti: Erenumab che ha come bersaglio il recettore CGRP, Fremanezumab e Galcanezumab che hanno come bersaglio il CGRP. L’AHS ha pubblicato una dichiarazione di consenso che offre una guida su come incorporare nella pratica clinica le immunoterapie basate sul CGRP (American Headache Society, 2019) sulla base del numero di giorni di cefalea al mese e sulla disabilità associata alla cefalea, misurate con la Migraine Disability Assessment Scale o con l’Headache Impact Test. Per i pazienti che riferiscono 8-14 giorni al mese di cefalea, un’immunoterapia basata sul CGRP è indicata a qualsiasi livello di disabilità se almeno due prove di 6 settimane di terapie profilattiche non hanno avuto successo. Infine, le immunoterapie indicate per i pazienti con emicrania cronica se non hanno risposto né a due prove preventive orali di 6 settimane né a due cicli di iniezioni di Onabotulinum toxin A trimestrali.

Overview of anti-calcitonin-gene related (CGRP) (receptor) peptide monoclonal antibodies in order by target and alphabetical

Drug	Target	Administration	Interval between administrations	Status
Erenumab (AMG-334)	Receptor	Subcutaneous injection	4 weeks	FDA approved; phase III clinical trials
Eptinezumab (ALD403)	Ligand	Intravenous infusion	12 weeks	Phase III clinical trials
Fremanezumab (TEV-48125)	Ligand	Subcutaneous injection	4 or 12 weeks	FDA approved; phase III clinical trials
Galcanezumab (LY2951742)	Ligand	Subcutaneous injection	4 weeks	FDA approved; phase III clinical trials

*FDA: The US Food and Drug Administration

Figura 14. Tabella presa da (Do et al., 2019).

In Italia, a seguito dell’approvazione da parte della CTS nella seduta di giugno 2021, sono stati modificati i Registri dei medicinali Aimovig (Erenumab), Ajovy (Fremanezumab), Emgality (Galcanezumab) e Vyepiti (Eptinezumab), in regime di rimborsabilità SSN per la seguente indicazione terapeutica: *“Trattamento dei pazienti adulti che negli ultimi 3 mesi abbiano presentato almeno 8 giorni di emicrania disabilitante al mese [definita come punteggio del questionario MIDAS ≥ 11], già trattati con altre terapie di profilassi per l’emicrania e che abbiano mostrato una*

risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento o che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 precedenti classi di farmaci per la profilassi dell'emicrania" (Modifica Registri Aimovig, Ajovy ed Emgality (emicrania), s.d.).

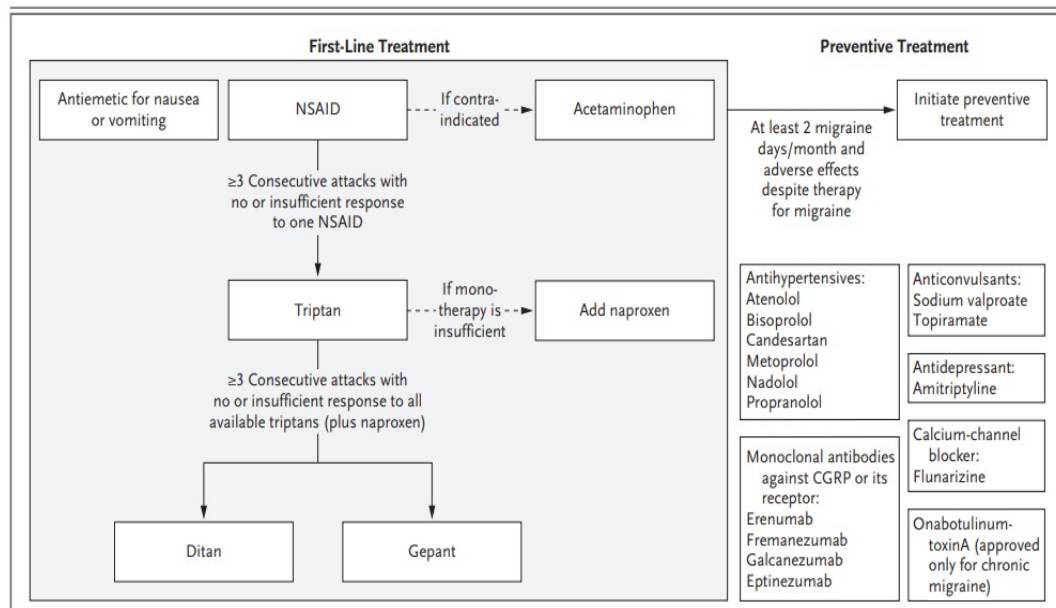


Figura 15. Algoritmo terapeutico per la gestione clinica dell'emicrania (Ashina, 2020)].

-Erenumab è un anticorpo monoclonale IgG2 umanizzato che ha come bersaglio il recettore del CGRP e viene somministrato con iniezioni sottocutanee mensili di 70 mg o 140 mg. Recentemente è stato approvato per uso terapeutico per il trattamento preventivo dell'emicrania (Novartis and Amgen Announce FDA Approval of Aimovig(TM) (Erenumab), a Novel Treatment Developed Specifically for Migraine Prevention, s.d.)

-Eptinezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega sia alla forma α che alla forma β del ligando CGRP. Il farmaco viene somministrato con infusioni endovenose ogni 12 settimane; l'emivita plasmatica del farmaco è di 31 giorni (plc, s.d.)

Questionario MIDAS

Istruzioni: rispondi alle domande dalla n° 1 alla n° 5 relativamente a TUTTI i mal di testa di cui hai sofferto negli ultimi 3 mesi. Scrivi la tua risposta nella casella a fianco di ogni domanda. Scrivi zero se non hai svolto nel corso degli ultimi 3 mesi le attività indicate nella domanda.

La compilazione delle risposte alle domande C e D è riservata al medico.

1) Quanti giorni di assenza dal lavoro o da scuola ha fatto negli ultimi tre mesi a causa del mal di testa?	<input type="text"/>
2) Per quanti giorni, nel corso degli ultimi tre mesi, il suo rendimento sul lavoro o a scuola si è ridotto della metà o più a causa del mal di testa? (Non conteggi i giorni di assenza che ha già indicato nella risposta alla prima domanda)	<input type="text"/>
3) Per quanti giorni, nel corso degli ultimi tre mesi, non ha svolto i lavori di casa a causa del mal di testa?	<input type="text"/>
4) Per quanti giorni, negli ultimi tre mesi, il suo rendimento nei lavori di casa si è ridotto della metà o più a causa del mal di testa? (Non conteggi i giorni di assenza che ha già indicato nella risposta alla prima domanda)	<input type="text"/>
5) Per quanti, giorni, nel corso degli ultimi tre mesi, non ha partecipato ad attività familiari, sociali o di svago a causa del mal di testa?	<input type="text"/>
C. Per quanti giorni, nel corso degli ultimi tre mesi, ha sofferto di mal di testa? (Se un mal di testa è durato più di un giorno, sommi tutti i giorni)	<input type="text"/>
D. Su una scala da 0 a 10, quale è stata mediamente l'intensità del dolore durante questi mal di testa? (Dove 0 è uguale ad assenza di dolore e 10 dolore fortissimo, non potrebbe essere peggio)	<input type="text"/>

Copyright innovative Medical Research 1997

Versione italiana sviluppata nel contesto del programma di ricerca finalizzata Ministero della Sanità, convenzione n. ICS 030.3/RF98.38 - Responsabile DR. G. Bussone, Centro Cefalee Istituto Neurologico C. Besta, Milano)

Figura 16. Questionario MIDAS (Centro Cefalee Roma - Neurologia - Università La Sapienza - Policlinico Umberto I, s.d.).

-Fremanezumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega sia alla forma α che alla forma β del ligando CGRP. Fremanezumab è stato recentemente approvato per l'uso terapeutico per il trattamento profilattico dell'emicrania (*ADDING MULTIMEDIA Teva Announces U.S. Approval of AJOVYTM (Fremanezumab-Vfrm) Injection, the First and Only Anti-CGRP Treatment with Both Quarterly and Monthly Dosing for the Preventive Treatment of Migraine in Adults, 2018*).

Il farmaco viene somministrato sotto forma di iniezioni sottocutanee con iniezioni mensili a basso dosaggio da 225 mg o con iniezioni trimestrali ad alto dosaggio da 675 mg.

-Galcanezumab è un anticorpo monoclonale IgG4 umanizzato che si lega sia alla forma α che alla forma β del ligando CGRP. Galcanezumab è stato recentemente approvato per il trattamento preventivo dell'emicrania e viene somministrato con iniezioni sottocutanee mensili (*Lilly's EmgalityTM (Galcanezumab-Gnlm) Receives U.S. FDA Approval for the Preventive Treatment of Migraine in Adults | Eli Lilly and Company, s.d.*).

- Anticorpi monoclonali anti-poliptide attivatore dell'adenilato ciclasi ipofisaria (PACAP)

Il polipeptide attivatore dell'adenilato ciclasi ipofisaria (PACAP) appartiene alla superfamiglia dei peptidi del glucagone/secretina e ne esistono due forme bioattive, il PACAP38 e il PACAP27 (Miyata et al., 1990).

Il PACAP38 è presente nel sistema trigemino-vascolare e nelle strutture profonde del cervello. Questo peptide media il suo effetto attraverso tre recettori: PAC1, VPAC1 e VPAC2. Come avviene per il pathway del CGRP, questi recettori causano un'attivazione dell'adenilato ciclasi che porta ad un aumento della produzione di cAMP (Vaudry et al., 2000).

Il peptide vasoattivo intestinale (VIP) ha una struttura simile al PACAP38 e affinità per i recettori VPAC1 e VPAC2. I due si differenziano per il fatto che PACAP38 ha un'affinità molto più elevata del VIP per il recettore PAC1 (Harmar et al., 2012) e inoltre, le infusioni di PACAP38 possono provocare attacchi di emicrania al contrario del VIP (Rahmann et al., 2008; Schytz et al., 2009).

Pertanto, solo il PACAP38 e il recettore PAC1 di questa via sono interessanti come bersagli farmacologici.

Attualmente sono in fase di sviluppo due anticorpi monoclonali, ALD1910 e AMG-310 (Fig.17).

Overview of anti-pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide/pituitaryadenylate cyclase 1 (PACAP/PAC₁) monoclonal antibodies

Drug	Target	Administration	Interval between administrations	Status
ALD1910	Ligand	N/A	N/A	Preclinical phase
AMG-301	Receptor	Subcutaneous injection	4 weeks	Phase II clinical trials

Figura 17. Tabella presa da (Do et al., 2019).

ALD1910 ha come bersaglio il ligando PACAP38 e AMG-310 ha come bersaglio il recettore PAC1.

Oltre al ruolo nell’emicrania, PACAP38 e PAC1 sono fortemente implicati nello stress e nell’elaborazione delle emozioni (Donahue et al., 2016). Nei roditori, la somministrazione di PACAP38 aumenta i comportamenti associati all’ansia e alla depressione; di conseguenza nei topi knockout per PACAP si osserva una diminuzione dei fenotipi legati all’ansia e alla depressione (Hashimoto et al., 2001; Lehmann et al., 2013). Considerando l’elevata co-morbidità tra cefalea e disturbi emotivi, il sistema PACAPergico sembra essere particolarmente interessante come nuovo bersaglio terapeutico.

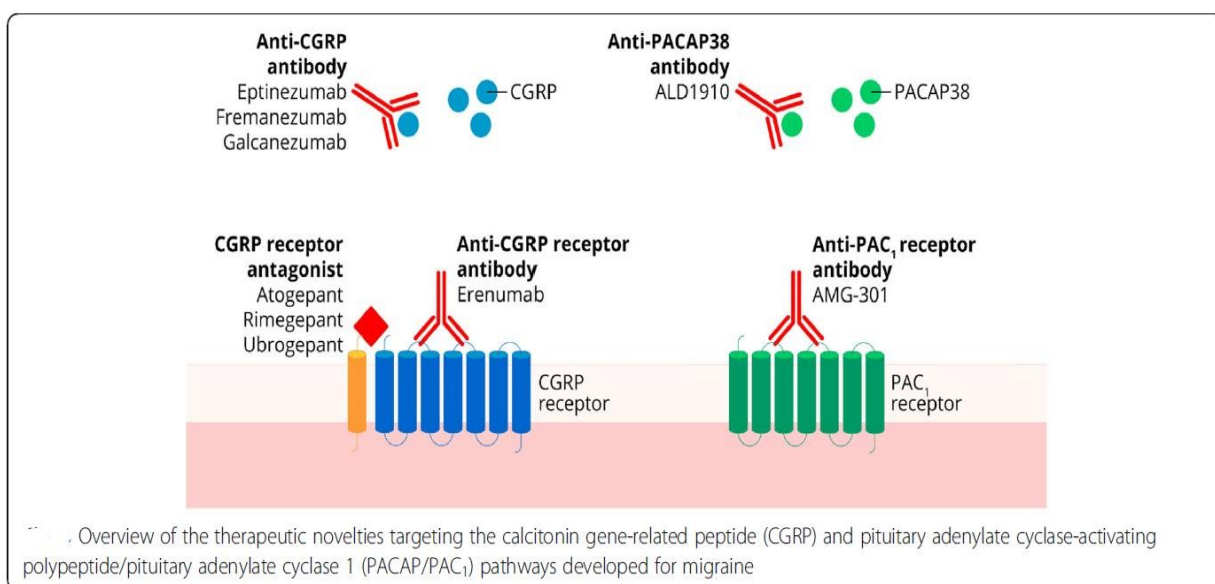


Figura 18. tabella presa da (Do et al., 2019).

1.1.8 Eemicrania Cronica

L'emicrania cronica, precedentemente chiamata "emicrania trasformata", è caratterizzata da mal di testa (tensivo o emicranico) per almeno 15 giorni al mese in un paziente con una precedente storia di emicrania, che in almeno 8 giorni al mese presenta le caratteristiche dell'emicrania, per almeno 3 mesi («Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition», 2018)

I pazienti con emicrania cronica hanno di solito una storia di emicrania episodica iniziata nella seconda o terza decade di vita. Nella maggior parte dei casi, l'evoluzione da emicrania episodica a emicrania cronica è graduale, ma la transizione può essere brusca in circa il 30% dei pazienti. Gli studi di popolazione stimano che i pazienti con emicrania episodica passeranno all'emicrania cronica al tasso di circa il 2,5% all'anno (Lipton, 2009). Per il paziente con emicrania cronica, in alcuni giorni il mal di testa e i sintomi associati possono mantenere le caratteristiche dell'emicrania mentre in altri giorni i sintomi possono essere indistinguibili da una cefalea di tipo tensivo. Questi pazienti non hanno una cefalea "mista" o "combinata tensivo-vascolare" (Dodick, 2006).

Il trattamento dell'emicrania cronica richiede l'uso di farmaci preventivi e l'uso giudizioso di farmaci per le acuzie. Solo il Topiramato, l'Onabotulinum toxin A e, più recentemente Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab ed Eptinezumab sono stati studiati specificatamente nell'emicrania cronica attraverso studi controllati (Aurora et al., 2014; H.-C. Diener et al., 2007; Dodick et al., 2010; Lipton et al., 2011; Silberstein et al., 2015).

Analogamente alla gestione dell'emicrania episodica, i farmaci profilattici sono in genere titolati al dosaggio minimo efficace o massimo tollerato nel corso di 1-2 mesi. Questo dosaggio target viene mantenuto per almeno 3 mesi e se si verifica una risposta benefica (>50% di riduzione dei giorni di cefalea), il farmaco viene continuato fino alla stabilizzazione clinica per almeno 6-12 mesi.

I pazienti affetti da emicrania cronica dovrebbero limitare l'uso del trattamento acuto per prevenire lo sviluppo di cefalea da uso eccessivo di farmaci.

1.2 Sonno

Nel 1978, in mancanza di una risposta valida alla domanda “a che cosa serve dormire?”, il ricercatore Allan Rechtschaffen osservò: «Se il sonno non svolgesse una funzione assolutamente vitale, allora sarebbe il più grande errore che il processo evolutivo abbia mai commesso».

“Considerando le ricerche più recenti sulle molteplici funzioni del sonno e la probabilità che altre funzioni ancora saranno scoperte, lesinare sul sonno si rivela sempre più una pessima strategia per affrontare le richieste della vita quotidiana. Nel complesso, i risultati degli studi sul ruolo del sonno nelle funzioni ormonali, immunologiche e della memoria suggeriscono che, se non dormiamo a sufficienza, potremmo ritrovarci malati, sovrappeso, smemorati e molto depressi. Oltre a sentirci molto stanchi.” (*152917690-ae9ce1de-5cdf-484e-a47c-d4b798cbc544.pdf*, s.d.)

Disturbi nelle funzioni circadiane e nel sonno sono da tempo associati a disturbi metabolici, psichiatrici e neurodegenerativi. Tuttavia, sempre più evidenze suggeriscono che tali disturbi non sono sempre sintomi secondari, ma possono contribuire all'eziologia e alla gravità delle malattie (Joiner, 2018). Una ridotta qualità e quantità di sonno aumentano il rischio di aumento di peso e di diabete di tipo 2 (Watson et al., 2015). I dati suggeriscono anche che una ridotta quantità di sonno aumenta il rischio di depressione maggiore, che a sua volta aumenta il rischio di diminuzione del sonno (Roberts & Duong, 2014). Inoltre, sebbene gli specifici meccanismi con cui il sonno disturbato potrebbe contribuire alla malattia di Alzheimer siano sconosciuti, una possibilità è che la veglia prolungata promuova la formazione di placche di β -amiloide (Joiner, 2018); una metanalisi ha in aggiunta rilevato che gli individui con problemi di sonno avevano un rischio 1,68 volte superiore per l'esito combinato di deterioramento cognitivo e/o malattia di Alzheimer (Bubu et al., 2017).

Il sonno è uno dei comportamenti umani più importanti, tanto che occupa quasi un terzo della nostra vita. La caratteristica principale è la riduzione reversibile della soglia di risposta a stimoli esterni, generalmente associata a relativa immobilità (Conti F., s.d.).

Il sonno non è costante, ma è costituito da cicli, ciascuno dei quali consta di una fase NREM (stadi N1-N3) e di una fase REM.

Il passaggio dalla veglia al sonno avviene attraverso uno stadio di transizione, lo stadio N1, in cui l'attività α scompare e il tracciato EEG è dominato da onde di basso voltaggio e frequenza mista, con predominanza di attività θ (3-7 cicli al secondo). I movimenti oculari rallentano e il tono muscolare si riduce.

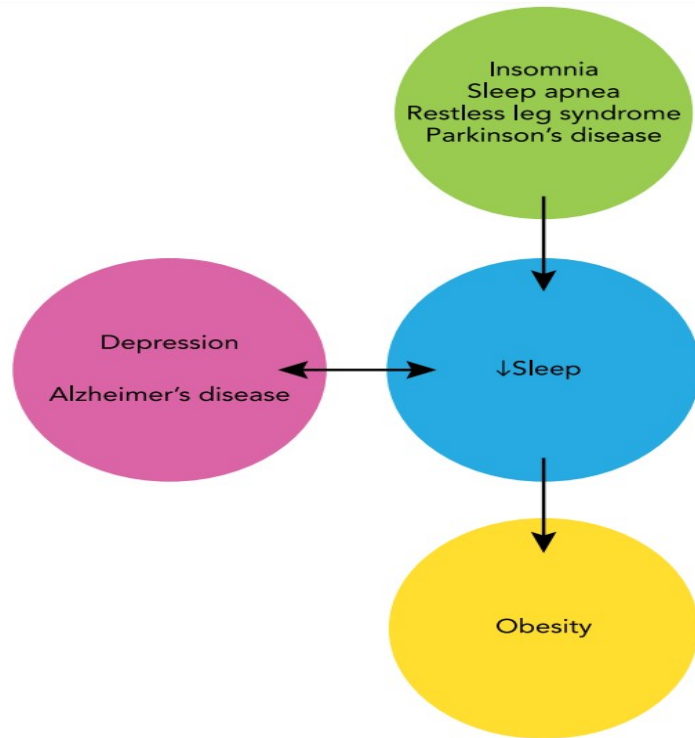


Figura 19. Interazione tra il sonno e disturbi del sistema nervoso (Joiner, 2018)].

Nello stadio 1 la capacità di rispondere a stimoli sensoriali si riduce, ma un soggetto risvegliato da questa fase di sonno spesso è convinto di non essersi addormentato. In alcuni casi ci sono improvvise contrazioni muscolari (scosse ipniche o hypnic jerk), a volte accompagnate da una sensazione di cadere nel vuoto e da immagini di tipo onirico. In individui deprivati di sonno sono frequenti i microsonni, episodi di stadio N1 della durata di 5-10 secondi.

Lo stadio 1 è seguito dopo alcuni minuti dallo stadio N2, che si annuncia sul tracciato EEG con la comparsa di complessi k e di fusi del sonno. I complessi k sono formati da un'onda acuta negativa di grande ampiezza seguita da un'onda lenta positiva.

I fusi del sonno sono oscillazioni di ampiezza crescente e decrescente con una frequenza di 12-14 cicli al secondo

Sia i movimenti oculari sia il tono muscolare sono ridotti. La soglia per il risveglio è nettamente aumentata e soggetti risvegliati da questa fase di sonno in genere confermano che stavano dormendo; spesso riferiscono dei brevi sogni. Lo stadio N2 è seguito, soprattutto nella prima parte della notte, da un periodo di sonno durante il quale il tracciato EEG è dominato da onde lente

(dette anche onde δ) che nell'uomo hanno una frequenza inferiore ai 2 cicli al secondo.

Nello stadio N3 i movimenti oculari sono del tutto assenti e l'attività muscolare si riduce ulteriormente rispetto allo stadio N2. Questa fase è detta anche del "sonno profondo" perché la soglia del risveglio è più alta di quella dello stadio N2. Il risveglio dal sonno a onde lente è spesso accompagnato da una certa confusione e l'attività onirica è ridotta o assente. (Conti F., s.d.).

Dopo un progressivo approfondirsi dallo stadio N2 allo stadio N3, il sonno NREM torna ad alleggerirsi e ritorna allo stadio N2, per poi lasciare spazio alla fase REM, così definita per la presenza di movimenti oculari rapidi. Il sonno REM è anche chiamato *sonno paradossale* perché il tracciato EEG è simile a quello della veglia o dello stadio N1 del sonno. Infatti, nell'EEG domina un'attività rapida e irregolare ad alta frequenza,

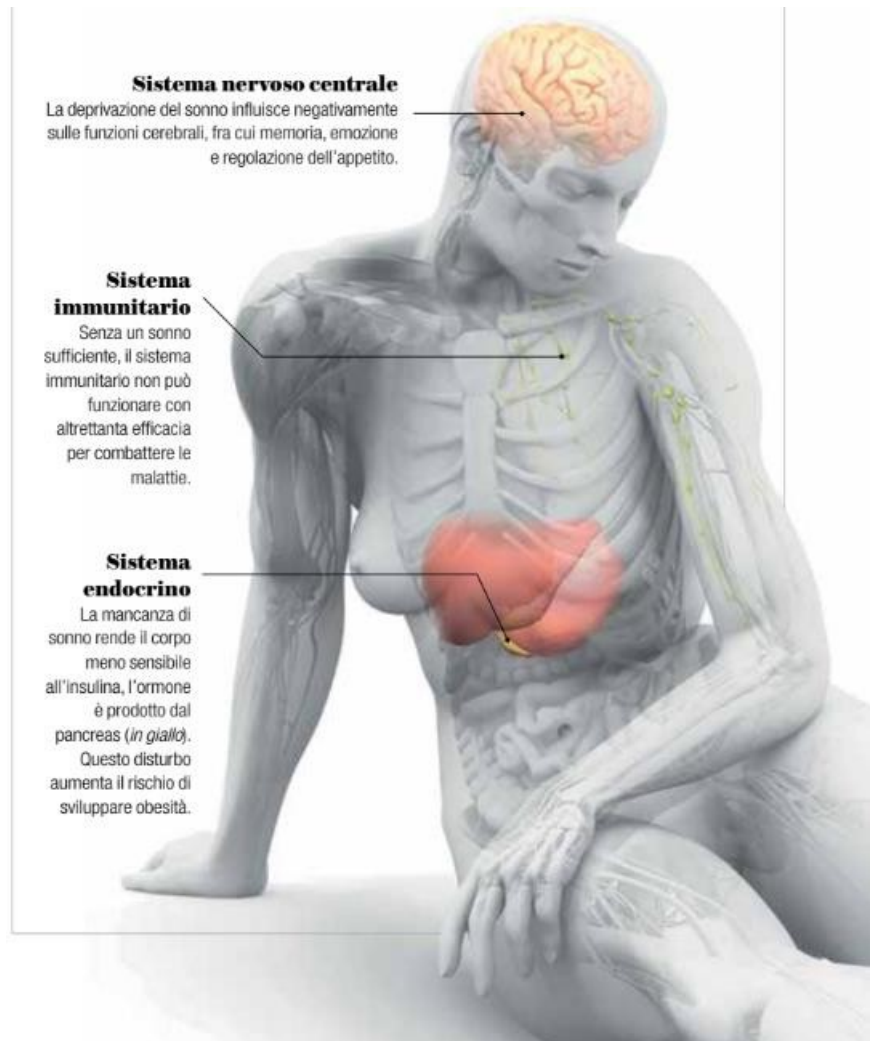


Figura 10. Immagine presa dall'articolo "Dormiamoci su!" scritto da Robert Stickgold sulla rivista "Le Scienze", 2016.

spesso con un'augmentata attività θ . Il sonno REM non è suddiviso in stadi, ma si distinguono in esso fenomeni tonici (persistenti) e fenomeni fasici (episodici). I fenomeni tonici includono il tracciato EEG "attivato" e una profonda atonia dei muscoli antigravitazionali. Il tono muscolare invece persiste nei muscoli extraoculari e nel diaframma. I fenomeni fasici includono scariche irregolari di movimenti oculari e scosse muscolari rapide. Da un punto di vista comportamentale, il sonno REM è una fase di sonno profondo, nel senso che la soglia per il risveglio è alta quanto quella del sonno a onde lente. Tuttavia, soggetti risvegliati dal sonno REM, soprattutto durante le ore del mattino, riferiscono quasi invariabilmente sogni vividi e prolungati. (Conti F., s.d.).

Il termine qualità del sonno può riferirsi a un insieme di misure del sonno che includono il tempo totale di sonno (TST), la latenza d'insorgenza del sonno (SOL), il mantenimento del sonno, il tempo totale di veglia (TWT), l'efficienza del sonno (SE) e, talvolta, eventi che disturbano il sonno come il risveglio spontaneo o l'apnea (Krystal & Edinger, 2008). Inoltre, sembra che la qualità del sonno sia un concetto trasversale rispetto alla quantità del sonno. Ad esempio, è stata segnalata la presenza di disturbi del sonno anche quando SOL, TST e la veglia dopo l'inizio del sonno (WASO) erano simili a quelli riportati in individui normali senza disturbi del sonno (Krystal et al., 2002).

I casi di disturbi del sonno sono riportati da quasi tutti i Paesi (*Epidemiological Overview of sleep Disorders in the General Population*, s.d.) e tra pazienti di tutte le specialità mediche. I disturbi del sonno non trattati possono portare a sintomi potenzialmente pericolosi per la vita, considerando che non sono solo una conseguenza di altre patologie, ma sono anche causa primaria di malattia (Baglioni et al., 2011). I disturbi del sonno sono associati a disfunzioni neurocognitive, deficit di attenzione, prestazioni cognitive compromesse, ansia, depressione, stress e scarso controllo degli impulsi (Mollayeva et al., 2016). Un sonno insufficiente può compromettere gravemente le prestazioni diurne, sia a livello sociale che lavorativo e aumenta il rischio di incidenti sul lavoro, incidenti stradali e si associa a una scarsa qualità della vita oltre che ad una salute generale scadente (Léger et al., 2014).

Pertanto, la valutazione della qualità del sonno sembra essere rilevante per gli studi epidemiologici e clinici.

Misurazioni del sonno

La qualità del sonno può essere valutata con metodi sia oggettivi che soggettivi. I metodi oggettivi, come la polisonnografia (PSG) e l'actigrafia, dimostrano una elevata affidabilità nell'ottenere informazioni sui parametri del sonno (Krystal & Edinger, 2008). Tuttavia, questi metodi oggettivi, come la PSG o anche il Test di latenze multiple del sonno (MSLT), non sono facilmente disponibili per la maggior parte dei medici nel quotidiano, sono costosi e richiedono molto tempo (American Academy of Sleep Medicine, s.d.). Anche se l'actigrafia presenta diversi vantaggi (poco costoso), l'attività registrata è soltanto un'approssimazione del sonno e inoltre sono disponibili diversi dispositivi con diversi algoritmi che limitano di molto la comparabilità tra i dispositivi stessi (Krystal & Edinger, 2008).

Tra i metodi soggettivi, il diario del sonno è la valutazione più diffusa (Natale et al., 2015). Questo richiede al soggetto di registrare ogni giorno le stime mattutine dei suoi parametri del sonno e, così, fornisce informazioni su una serie di parametri rilevanti come SOL, WASO, TST, il tempo totale trascorso a letto (TIB), SE e la soddisfazione personale come valutazione globale soggettiva di ogni sonno notturno (Natale et al., 2015). Tuttavia, è chiaro che il suo utilizzo per essere efficace richieda delle registrazioni giornaliere non appena gli individui si svegliano al mattino, compito che può risultare difficile per le persone anziane fare con costanza e questo limita l'utilità del diario del sonno per lo screening o per studi epidemiologici.

Al contrario, le misure retrospettive "self-report", come i questionari di autovalutazione, possono essere ampiamente utilizzate sia nella clinica sia negli studi, in quanto presentano diversi vantaggi, tra cui il basso costo e la possibilità di essere somministrate a diversi tipi di popolazioni tramite internet (Thorndike et al., 2011), in quanto misure autoesplicative che non richiedono supervisione. Inoltre, i questionari di autovalutazione presentano i vantaggi di elevata compliance del paziente, della facilità di somministrazione e di una minore richiesta di tempo da parte degli specialisti.

Dato l'importante ruolo diagnostico dei questionari con scala di valutazione, è indubbio che le proprietà psicometriche di questi strumenti debbano essere stabilite, in particolare la dimensionalità, l'affidabilità e la validità. La dimensionalità viene generalmente valutata attraverso l'analisi fattoriale, che tenta di scoprire modelli in un

insieme di variabili basati sulla varianza condivisa. In particolare, questa analisi cerca di identificare i mezzi più semplici con cui interpretare i dati osservati, al fine di ricavare il minor numero di variabili latenti o non osservate che possono giustificare le variabili osservabili. L'importanza di esaminare l'affidabilità, la validità e la dimensionalità dei questionari che valutano il sonno per la ricerca, studi epidemiologici e clinici è dimostrata dalla forte relazione tra l'affidabilità (coerenza dei risultati del test nel tempo) e la validità (il test misura ciò che afferma di misurare) (Fabbri et al., 2021).

- Polisonnografia

La polisonnografia (PSG) utilizza diversi metodi per registrare simultaneamente e in modo continuo vari parametri neurofisiologici, cardiopolmonari e altri parametri fisiologici nel corso di diverse ore, di solito durante un'intera notte. La PSG fornisce informazioni sui cambiamenti fisiologici che si verificano in molti organi diversi in relazione alle fasi del sonno e della veglia. Consente di documentare qualitativamente e quantitativamente le anomalie del sonno e della veglia, della transizione sonno-veglia e della funzione fisiologica di altri sistemi che sono influenzati dal sonno. Molti di questi, come l'apnea del sonno, possono non essere presenti durante la veglia.

Sono disponibili quattro tipi di studio del sonno, in base al numero di variabili fisiologiche registrate (Ferber et al., 1994):

-Livello1. La PSG standard comprende EEG (derivazioni frontali, occipitali e centrali), EOG, EMG del mento, ECG e registrazioni del flusso d'aria, sforzo respiratorio, saturazione di ossigeno ed EMG degli arti (Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. and Quan, S.F., 2007). Un tecnico dev'essere in costante presenza.

-Livello2. Gli studi PSG sono essenzialmente gli stessi del livello 1, ad eccezione del fatto che un cardiofrequenzimetro può sostituire l'ECG e che il tecnico non è costantemente richiesto.

-Livello3. Studio cardio-respiratorio che comprende la ventilazione (almeno due canali di movimento respiratorio o movimento respiratorio e flusso d'aria), frequenza

cardiaca o ECG e saturazione d'ossigeno. Il personale è richiesto per la preparazione ma la capacità di intervenire non è richiesta per tutti gli studi.

-Livello4. Registrazioni (singole o doppie) di parametri vitali in cui sono usati dispositivi che misurano almeno un parametro (di solito la saturazione d'ossigeno). (Jafari & Mohsenin, 2010)

L'AASM (American Academy of Sleep Medicine) raccomanda di effettuare almeno sei ore di registrazione (Ferber et al., 1994).

► EEG

L'elettroencefalogramma (EEG) viene registrato mediante elettrodi applicati al cuoio capelluto secondo un sistema di posizionamento chiamato Sistema Internazionale 10-20. Ciascun sito della mappa 10-20 indica un possibile sito per l'elettrodo. (Klem et al., 1999). Ogni sito per l'elettrodo è contrassegnato da una o più lettere e da un numero. Le lettere FP, C, P e O rappresentano rispettivamente il polo frontale, centrale, parietale e occipitale. M rappresenta il processo mastoideo. I numeri dispari indicano il posizionamento degli elettrodi sul lato sinistro; i numeri pari indicano gli elettrodi posizionati a destra. Z indica i siti di posizionamento degli elettrodi sulla linea mediana.

Poiché le caratteristiche del tracciato EEG che meglio distinguono la veglia dal sonno sono registrate in punti diversi del cervello, gli elettrodi vengono applicati in almeno due regioni diverse. I fusi del sonno (oscillazioni di ampiezza crescente e decrescente con una frequenza da 12 a 14 cicli al secondo) e i complessi K (formati da un'onda negativa acuta di grande ampiezza seguita da un'onda lenta positiva), entrambi caratteristici della fase N2 del sonno, vengono registrati in modo più efficace da un elettrodo localizzato nelle regioni frontali. Lo stesso elettrodo è anche particolarmente utile per registrare l'attività ad alto voltaggio e bassa frequenza proveniente dai lobi frontali durante la fase N3 del sonno. Un secondo elettrodo viene posto sulle regioni occipitali, per massimizzare la rilevazione dell'attività α , che si associa alla veglia rilassata ad occhi chiusi (Conti F., s.d.).

▸ Elettro-Oculografia

La registrazione dell'elettrooculogramma (EOG) viene usata per identificare i movimenti oculari rapidi, associati con la veglia e il sonno REM, e i movimenti oculari lenti caratteristici dello stadio N1 del sonno. (Conti F., s.d.).

L'EOG registra i cambiamenti che si verificano nel potenziale corneo-retinico con i movimenti degli occhi durante il sonno e la veglia. La cornea e la retina formano un dipolo, con la cornea positiva rispetto alla retina. Un movimento degli occhi modifica il segnale elettrico negli elettrodi EOG, che viene registrato come una deflessione (Jafari & Mohsenin, 2010).

Le derivazioni EOG consigliate sono E1 (occhio sinistro) -M2 e E2 (occhio destro) -M2. E1 è posizionato a 1 cm al di sotto del canto sinistro esterno. E2 è posizionato a 1 cm al di sopra del canto destro esterno (Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. and Quan, S.F., 2007).

▸ Elettromiografia (EMG)

Le registrazioni elettromiografiche (EMG) sono invece usate per misurare le modificazioni fasiche e toniche dell'attività muscolare che accompagnano i cambiamenti dello stato comportamentale. Esempio paradigmatico è il sonno REM, durante il quale il tono muscolare si riduce al minimo, un'indicazione della profonda paralisi muscolare che si associa a questa fase di sonno (Conti F., s.d.).

L'EMG submentale e della gamba (tibiale anteriore) vengono eseguite di routine durante la PSG. Le registrazioni EMG submentali sono essenziali per la valutazione degli stati del sonno in particolare di quello REM. Per le registrazioni EMG submentali vengono posizionati in genere tre elettrodi, per avere un backup nel caso in cui uno di essi si guasti durante lo studio del sonno (Jafari & Mohsenin, 2010).

▸ Misurazione del Flusso d'aria

Il gold standard per la misurazione del flusso d'aria è la pletismografia corporea e la pneumotacografia; tuttavia, sono considerati inadatti per la PSG di routine (Redline et al., 2007). Attualmente il flusso d'aria viene misurato con l'aiuto di un termistore o di un monitor della pressione nasale. Il termistore misura le variazioni della conduttanza

elettrica in risposta alle variazioni della temperatura della sonda che si verificano con l'inspirazione e l'espirazione (Jafari & Mohsenin, 2010).

▸ Misurazione dello Sforzo Respiratorio

L'attuale raccomandazione per il monitoraggio e la registrazione dello sforzo respiratorio è la manometria esofagea o la pletismografia a induttanza (Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. and Quan, S.F., 2007). La manometria esofagea prevede il passaggio di un sottile tubo flessibile contenente un trasduttore di pressione attraverso il naso o la bocca, nell'esofago. La contrazione diaframmatica durante l'inspirazione provoca un calo della pressione toracica che viene trasmessa all'esofago e rilevata dal trasduttore di pressione. L'inverso si verifica durante l'espirazione. Poiché la manometria non è ben accettata o tollerata dalla maggior parte dei soggetti che si sottopongono alla PSG, la pletismografia a induttanza è diventato il metodo di scelta nella maggior parte dei laboratori. Questa metodica misura lo sforzo respiratorio dal movimento della superficie corporea (Jafari & Mohsenin, 2010). L'induttanza è la proprietà dei circuiti elettrici tale per cui la variazione nel tempo della corrente che li attraversa induce una forza elettromotrice che, per la legge di Lenz, è proporzionale alla variazione nel tempo del flusso magnetico concatenato dal circuito («Induttanza», 2023). Le bande che contengono i trasduttori (formati da un filo isolato cucito su una fascia elastica a forma di senoide orientata orizzontalmente) sono posizionati intorno alla gabbia toracica e all'addome (Kryger MH, Roth T, Dement WC., 2004). Con l'inspirazione e l'espirazione, le variazioni della sezione trasversale del torace e dell'addome causano una variazione proporzionale del diametro del trasduttore. Questa variazione del diametro del trasduttore altera l'induttanza.

▸ Registrazione del russamento

Il russare viene registrato da un microfono e il segnale viene visualizzato come un'onda continua.

▸ Monitoraggio Cardiaco

La registrazione standard del ritmo cardiaco durante la PSG è effettuata tramite l'uso di un elettrocardiografo con la seconda derivazione modificata con una derivazione appena sotto la clavicola destra e l'altra sul lato sinistro a livello della settima costa. Le attuali raccomandazioni prevedono che diversi parametri cardiaci, come la frequenza cardiaca media durante il sonno, la massima frequenza cardiaca durante il sonno, la massima frequenza cardiaca durante la registrazione, bradicardia e altre aritmie, siano riportati tutti gli studi del sonno (Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. and Quan, S.F., 2007).

▸ Misurazione dell'Ossigenazione

Il metodo non invasivo più comunemente utilizzato per il monitoraggio continuo dell'ossigeno nel sangue è l'utilizzo della pulsossimetria, in cui la saturazione di ossigeno del sangue arterioso (SaO₂) è determinata dal passaggio di due lunghezze d'onda della luce (650 nm e 805 nm) attraverso un letto vascolare pulsante da un sensore all'altro. La luce viene parzialmente assorbita dall'emoglobina, molecola che trasporta l'ossigeno, a seconda della percentuale di saturazione dell'emoglobina (Jafari & Mohsenin, 2010).

▸ Altri dispositivi di monitoraggio

Anche la posizione del corpo è un'informazione importante da monitorare, perché il russare e l'ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno sono influenzati dalla gravità (McEvoy et al., 1986). La registrazione continua della posizione del corpo è determinata da un sensore, solitamente posizionato sul petto (Jafari & Mohsenin, 2010).

• Actigrafia

L'actigrafia consiste nell'indossare un dispositivo (in genere al polso) che assomiglia ad un orologio e misura il movimento come indice di veglia (Acebo & LeBourgeois, 2006). Il vantaggio principale dell'actigrafia è il basso costo e il fatto che è poco impegnativo per l'utente, permettendo di raccogliere dati per periodi di tempo

relativamente lunghi. Il principale difetto di questo metodo è che l'essere in attività è solo una variabile del sonno e non il sonno stesso, per cui c'è un limite nel distinguere l'immobilità da sonno e l'immobilità durante la veglia. Ad esempio, il ritardo nell'inizio del sonno e i risvegli notturni prolungati, caratteristiche primarie dell'insonnia, portano ad un aumento dei periodi di veglia tranquilla nei pazienti ed è probabile che vengano registrati come sonno piuttosto che come veglia (Chambers, 1994).

Un altro grande limite è rappresentato dal fatto che esistono molti dispositivi e algoritmi di punteggio diversi con pochi confronti tra loro (Krystal & Edinger, 2008). La misura più affidabile e convalidata è il tempo totale di sonno quindi, per l'uso come indicatore di sonno, l'actigrafia è meglio pensata come misura della quantità piuttosto che della qualità o della profondità del sonno.

- Sleep Scale from the Medical Outcomes Study- MOS sleep scale

Il Medical Outcomes Study-MOS sleep (MOS) è un questionario di autovalutazione caratterizzato da 12 item. Questa scala di valutazione può fornire informazioni su alcuni parametri molto importanti che riguardano i disturbi del sonno come l'addormentamento, la continuità del sonno, la durata del sonno, la sonnolenza e i disturbi della respirazione durante il sonno. La scala è stata validata in molte lingue ed ha mostrato una buona validità e consistenza interna in studi condotti nella popolazione generale americana, australiana, europea e africana (Hays et al., 2005).

Il questionario valuta le abitudini di sonno durante un intervallo di tempo relativo al mese precedente a quello della valutazione.

La scala è suddivisa in 6 sottodimensioni che valutano: "disturbi del sonno", "russamento", "risvegli con disturbi della respirazione o cefalea", "sonno adeguato", "sonnolenza" e "durata di sonno/durata di sonno ottimale". È una scala di valutazione che può fornire informazioni su alcuni parametri molto importanti che riguardano i disturbi del sonno come l'addormentamento, la continuità del sonno, la sua durata e la sua adeguatezza, la sonnolenza diurna e i disturbi della respirazione durante il sonno. È possibile individuare un indice totale riguardante i disturbi del sonno calcolando lo sleep problem index, che si effettua sommando i punteggi di 9 item. Il punteggio totale della

scala è compreso tra 0 e 100 e i punteggi più elevati indicano un sonno più disturbato, mentre i punteggi più bassi indicano un sonno più adeguato (Misurare il sonno Repertorio delle scale di valutazione dei disturbi del sonno PALAGINI L. et. al. - Minerva Medica - Books - Medicine - Pulmonary medicine, s.d.).

QUESTIONARIO

	0-15 minuti	16-30 minuti	31-45 minuti	46-60 minuti	Più di 60 minuti
1. Pensando alle ultime 4 settimane quanto tempo ha impiegato ad addormentarsi? (indichi una risposta)	1	2	3	4	5
2. Pensando alle ultime 4 settimane, in media, quante ore ha dormito? Scriva il numero di ore per notte:					
Con che frequenza nelle ultime 4 settimane Lei... (indichi una risposta per ognuna delle affermazioni)					
	Mai	Per poco tempo	Per un bel po' di tempo	Per la maggior parte del tempo	Per tutto il tempo
3. Sentiva che il suo sonno era agitato (si muoveva, parlava, ecc.)?	1	2	3	4	5
4. Dormiva sufficientemente tanto da sentirsi riposato al mattino?	1	2	3	4	5
5. Si svegliava perché Le mancava il respiro o perché aveva mal di testa?	1	2	3	4	5
6. Si sentiva stanco o assonnato durante il giorno?	1	2	3	4	5
7. Aveva problemi ad addormentarsi?	1	2	3	4	5
8. Si svegliava durante la notte e aveva difficoltà ad addormentarsi?	1	2	3	4	5
9. Aveva problemi a stare sveglio durante il giorno?	1	2	3	4	5
10. Russava mentre dormiva?	1	2	3	4	5
11. Faceva sonnellini (5 min o più lunghi) durante il giorno?	1	2	3	4	5
12. Riusciva a dormire per il tempo necessario ai suoi bisogni?	1	2	3	4	5

Figura 11. Questionario MOS (Misurare il sonno Repertorio delle scale di valutazione dei disturbi del sonno PALAGINI L. et. al. - Minerva Medica - Books - Medicine - Pulmonary medicine, s.d.).

• Pittsburgh Sleep Quality Index- PSQI

Il PSQI è un questionario di autovalutazione composto da 9 item per la valutazione della qualità, della durata, dell'efficienza del sonno e dell'impatto della sonnolenza sull'efficienza diurna. Fornisce una misura affidabile, valida e standardizzata della qualità del sonno ed è possibile attraverso il suo utilizzo individuare i "buoni dormitori" rispetto ai "cattivi dormitori". Rappresenta una misura affidabile, valida e standardizzata della qualità del sonno ed è stata tradotta in varie lingue, utilizzata per la valutazione della

qualità del sonno nella popolazione generale e nei soggetti con disturbi medici internistici e psichiatrici (Buysse et al., 1989).

Il questionario PSQI valuta le abitudini di sonno durante un intervallo di tempo relativo al mese precedente a quello della valutazione. Questo può essere utilizzato per la valutazione della qualità del sonno di adulti e di adolescenti che presentano un sonno disturbato nella popolazione generale e nella popolazione con disturbi medici di diversa eziologia.

La scala è composta da 19 item suddivisi in 7 sottodimensioni che valutano la qualità soggettiva del sonno, la latenza del sonno, la durata del sonno, l'efficacia abituale del sonno, i disturbi del sonno, l'uso di farmaci ipnotici ed i disturbi durante il giorno. Tutti gli item da 1 a 9 sono di autovalutazione mentre l'item 10 è da compilare a cura del compagno di letto se presente, per la descrizione di disturbi del sonno eventualmente osservati (non entrano comunque nel punteggio totale ma servono solo come informazione clinica).

Gli item sono tutti valutati su scala Likert 0-3 punti e in tutti i casi un punteggio di "0" indica l'assenza di difficoltà, mentre un punteggio di "3" indica la presenza di gravi difficoltà. La somma dei punteggi delle sette componenti dà il punteggio globale, che ha un range compreso fra 0 e 21, con 0 che indica l'assenza di difficoltà e 21 gravi difficoltà in tutte le aree. Punteggi superiori a 5 sono indicativi della presenza di un sonno di scarsa qualità (Misurare il sonno Repertorio delle scale di valutazione dei disturbi del sonno PALAGINI L. et. al. - Minerva Medica - Books - Medicine - Pulmonary medicine, s.d.).

The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Instructions: The following questions relate to your usual sleep habits during the past month only. Your answers should indicate the most accurate reply for the majority of days and nights in the past month. Please answer all questions. During the past month,

1. When have you usually gone to bed? _____
2. How long (in minutes) has it taken you to fall asleep each night? _____
3. When have you usually gotten up in the morning? _____
4. How many hours of actual sleep do you get at night? (This may be different than the number of hours you spend in bed) _____

5. During the past month, how often have you had trouble sleeping because you...	Not during the past month (0)	Less than once a week (1)	Once or twice a week (2)	Three or more times a week (3)
a. Cannot get to sleep within 30 minutes				
b. Wake up in the middle of the night or early morning				
c. Have to get up to use the bathroom				
d. Cannot breathe comfortably				
e. Cough or snore loudly				
f. Feel too cold				
g. Feel too hot				
h. Have bad dreams				
i. Have pain				
j. Other reason(s), please describe, including how often you have had trouble sleeping because of this reason(s):				
6. During the past month, how often have you taken medicine (prescribed or "over the counter") to help you sleep?				
7. During the past month, how often have you had trouble staying awake while driving, eating meals, or engaging in social activity?				
8. During the past month, how much of a problem has it been for you to keep up enthusiasm to get things done?				
	Very good (0)	Fairly good (1)	Fairly bad (2)	Very bad (3)
9. During the past month, how would you rate your sleep quality overall?				

- | | | |
|-------------|--|----------|
| Component 1 | #9 Score..... | C1 _____ |
| Component 2 | #2 Score (≤ 15 min=0; 16-30 min=1; 31-60 min=2, >60 min=3) + #5a Score (if sum is equal 0=0; 1-2=1; 3-4=2; 5-6=3)..... | C2 _____ |
| Component 3 | #4 Score (>7=0; 6-7=1; 5-6=2; <5=3)..... | C3 _____ |
| Component 4 | (total # of hours asleep)/(total # of hours in bed) x 100
>85%=0, 75%-84%=1, 65%-74%=2, <65%=3..... | C4 _____ |
| Component 5 | Sum of Scores #5b to #5j (0=0; 1-9=1; 10-18=2; 19-27=3)..... | C5 _____ |
| Component 6 | #6 Score | C6 _____ |
| Component 7 | #7 Score + #8 Score (0=0; 1-2=1; 3-4=2; 5-6=3)..... | C7 _____ |

Add the seven component scores together _____ **Global PSQI Score** _____

Figura 12. (The Pittsburgh Sleep Quality Index, s.d.).

- Epworth Sleepiness Scale (ESS)

L'ESS è una misura self-report progettata per valutare il livello di sonnolenza diurna negli ultimi tempi. La misura consiste in 8 item su una scala Likert 0-3 in cui gli intervistati valutano la possibilità di addormentarsi in una determinata situazione, da 0 (mai) a 3 (alta possibilità). I punteggi totali vanno da 0 a 24, con punteggi più alti che rappresentano una maggiore sonnolenza. I punteggi superiori a 10 indicano una significativa sonnolenza diurna, mentre quelli superiori a 15 indicano una sonnolenza patologica associata a condizioni come i disturbi respiratori legati al sonno o la narcolessia (Johns, 1991).

- Multiple Sleep Latency Test (MSLT)

L'MSLT ha lo scopo di misurare la tendenza fisiologica al sonno in condizioni standardizzate e in assenza di fattori esterni di allarme. Il test si basa sulla premessa che il grado di sonnolenza è riflesso dalla latenza del sonno (Philip, 2010).

Il test di latenze multiple del sonno è una misurazione standardizzata della tendenza fisiologica ad addormentarsi durante le normali ore di veglia e serve a quantificare la sonnolenza misurando con quale velocità l'individuo si addormenta in sonnellini sequenziali durante il giorno.

Il test consiste in quattro o cinque misurazioni poligrafiche eseguite durante il giorno a distanza di due ore l'una dall'altra e viene interrotto se l'addormentamento non avviene entro i primi venti minuti dall'inizio della misurazione.

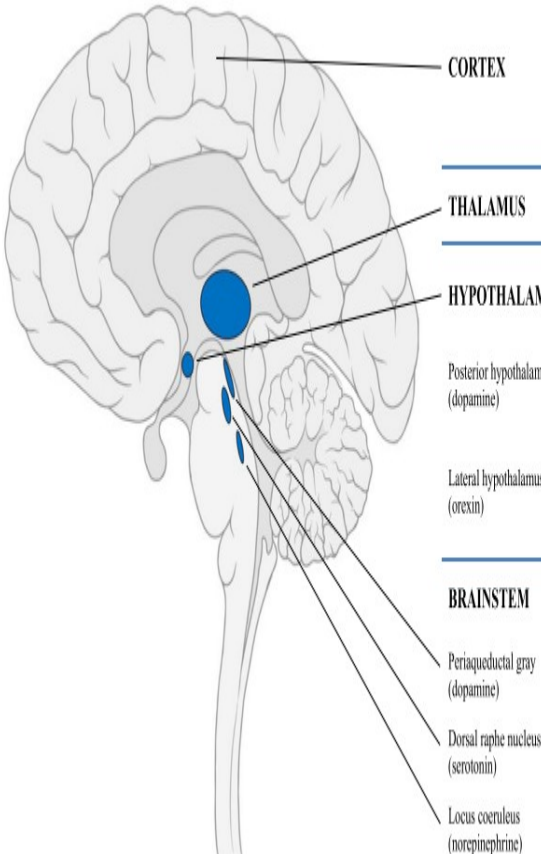
La latenza del sonno media giornaliera è considerata nei limiti della norma se maggiore o uguale quindici minuti e indice di eccessiva sonnolenza diurna se minore di cinque minuti (Conti F., s.d.).

1.3 Emicrania e Sonno: quale associazione?

L'emicrania e i disturbi del sonno sono condizioni croniche comuni con un'alta prevalenza nella popolazione generale. Questi disturbi spesso coesistono, e ciò ha portato a ipotizzare un'associazione. In effetti, alcuni studi supportano l'evidenza che i soggetti emicranici hanno qualità del sonno peggiore rispetto a chi non soffre di emicrania (Duman et al., 2015), che la scarsa qualità del sonno auto-riferita è associata a una maggiore frequenza di attacchi o alla cronicizzazione dell'emicrania (Tiseo et al., 2020) e che i trattamenti preventivi dell'emicrania potrebbero migliorare la qualità del sonno.

Nonostante le numerose ricerche, l'esatta natura e la direzione dell'associazione rimane enigmatica. Recenti studi biochimici e di imaging funzionale hanno identificato strutture del sistema nervoso centrale e neurotrasmettitori coinvolti nella fisiopatologia dell'emicrania, importanti per la regolazione della normale architettura del sonno, suggerendo un possibile ruolo causale nella patogenesi di entrambi i disturbi di una disregolazione in queste vie nervose comuni (Fig.23). Le prove disponibili suggeriscono che le regioni diencefaliche e del tronco encefalico sono le principali strutture coinvolte nella patogenesi dell'emicrania e nella regolazione del ciclo sonno-veglia e che le orexine, la melatonina, il PACAP, la serotonina, la dopamina e l'adenosina sono le molecole più studiate per il loro possibile ruolo di mediatori di questa relazione (Dodick et al., 2003; Holland et al., 2018).

La rilevazione dell'associazione tra emicrania e disturbi del sonno è sottolineata dall'evidenza di studi epidemiologici, dall'intima relazione nella presentazione clinica e dalla presenza di percorsi anatomici condivisi (Tiseo et al., 2020).

SHARED ANATOMICAL STRUCTURES	MIGRAINE	SLEEP
	<p>Pain processing: ascending thalamo-cortical projections synapse on a diffuse network of cortical regions including the primary and secondary motor somatosensory and visual cortex for pain processing</p> <p>Pain modulation: modulation of pain through descending direct and indirect projections from the cortex to the TCC</p>	<p>Promotion of wakefulness through ascending inputs from monoaminergic neurons, hypothalamus, and basal forebrain</p>
	<p>THALAMUS</p> <p>Processing and transmission of nociceptive information from the TCC</p>	<p>Promotion of wakefulness and integration of sub-cortical sleep-wake inputs</p>
<p>HYPOTHALAMUS</p> <p>Posterior hypothalamus (dopamine)</p> <p>Lateral hypothalamus (orexin)</p>	<p>Processing, transmission, and modulation of pain from ascending pathway from the brainstem nuclei and the TCC</p> <p>The dopaminergic A11 nucleus is responsible for premonitory migraine symptoms</p> <p>Orexinergic neurons facilitate or inhibit TCC nociception by receptor-specific pathway</p>	<p>Promotion of wakefulness, regulation of circadian rhythm and control of sleep-wake transition</p> <p>Promotion of wakefulness through the activation of the brainstem monoaminergic system, the basal forebrain, and the cortex</p> <p>Control of sleep-wake transition: participate to the “flip-flop” system for sleep-wake transition*, maintain the stability of the waking state, and prevent the inappropriate sudden onset of sleep</p>
<p>BRAINSTEM</p> <p>Periaqueductal gray (dopamine)</p> <p>Dorsal raphe nucleus (serotonin)</p> <p>Locus coeruleus (norepinephrine)</p>	<p>Pain transmission from afferent fibers of TCC to the thalamus</p> <p>Pain modulation through descending inputs from thalamus and hypothalamus</p>	<p>Promotion of wakefulness: ascending activating pathways projecting from the brainstem to the thalamus and basal forebrain</p> <p>Stabilization of the waking state: receive the orexinergic excitatory projections and sends inhibitory inputs to the sleep promoting VLPO to reinforce wakefulness</p> <p>Control of the transition to sleep: inhibition of these nuclei by the VLPO promotes sleep. Noradrenergic and serotonergic neurons inhibit the REM sleep</p>

TCC indicates trigeminocervical complex; VLPO, ventrolateral preoptic nucleus; REM, rapid-eye movement.

* Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257-1263.

Figura 13. Strutture chiave coinvolte nell'emicrania e nella regolazione del ciclo sonno-veglia (Tiseo et al., 2020)].

La prima fase del sonno è quella NREM e i sistemi di promozione del sonno a livello sottocorticale sono per lo più GABAergici e sono diffusi in tutto il cervello. I neuroni preottici ventrolaterali dell'ipotalamo (VLPO) sono costituiti da neuroni attivi durante il sonno. Questi possono essere divisi in due sottogruppi di neuroni: neuroni strettamente raggruppati in clusters che proiettano ai nuclei tubero-mammillari che

promuovono il sonno NREM; e neuroni distribuiti in modo diffuso (detti anche *extended VLPO-eVLPO*) che proiettano al locus coeruleus (LC), ai nuclei del rafe dorsale (DRN) e agli interneuroni della regione tegmentale laterale dorsale (LDT) e peduncolopontina (PPT), partecipando al controllo del sonno REM (Arrigoni & Fuller, 2022). L'80% dei neuroni VLPO sono GABAergici e galaninerfici (Waliszewska-Prosół et al., 2021).

I neuroni VLPO che promuovono il sonno sono attivati da fattori che inducono il sonno, tra cui l'adenosina, la prostaglandina D2 e il calore; quindi, riscaldando quest'area del cervello aumenta la loro attività e diminuisce lo stato di veglia (Waliszewska-Prosół et al., 2021).

La concentrazione di adenosina aumenta con la durata della privazione di sonno e durante gli attacchi di emicrania ed è anche stato dimostrato l'effetto scatenante della somministrazione di adenosina sugli attacchi di emicrania (Lindquist & Shuttleworth, 2017). Uno dei meccanismi alla base di questo risultato potrebbe essere la sovrastimolazione dei recettori A1, che potrebbe causare una maggior suscettibilità alla formazione della *cortical spreading depression* (CSD). Altri meccanismi proposti per l'aumento della suscettibilità alla CSD sono le vie calcio-dipendenti, un aumento dei livelli di glutammato nella corteccia cerebrale e l'aumento dell'espressione dei recettori del glutammato in alcune parti della corteccia (Waliszewska-Prosół et al., 2021).

È noto che nei pazienti affetti da emicrania si verifica molto comunemente un cambiamento nel profilo del sonno: in questo caso, la percentuale di sonno NREM di stadio N3 aumenta prima di un attacco cefalgico e la percentuale di sonno REM aumenta quando il paziente si sveglia con l'emicrania (Park et al., 2018). Nella condizione chiamata "emicrania del fine settimana", la cefalea si verifica dopo aver dormito troppo. Park e i collaboratori hanno suggerito che l'esposizione al sonno eccessivo e la privazione del sonno sembrano essere le cause più frequenti di attacchi di emicrania al mattino (Waliszewska-Prosół et al., 2021).

Inoltre, problemi di sonno come privazione del sonno, sonno eccessivo o mancata regolarità del sonno potrebbero essere un fattore importante nel passaggio da una forma episodica a una forma cronica di emicrania (Waliszewska-Prosół et al., 2021).

Gli studi che indagano le strutture anatomiche e i neuropeptidi sono cruciali perché forniscono approfondimenti sui meccanismi sottostanti coinvolti nella relazione tra emicrania e disturbi del sonno, ma potrebbero anche essere importanti per migliorare le nostre conoscenze sulla patologia emicranica e per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

L'alta prevalenza riportata della comorbidità tra emicrania e disturbi del sonno (come ad esempio le insonnie, le parasonnie, le ipersonnie, i disturbi respiratori legati al sonno o i disturbi del ritmo circadiano) e della loro reciproca esacerbazione sono elementi che dovrebbero indurre a implementare la raccolta anamnestica del sonno e la somministrazione di questionari sulla qualità del sonno nei centri cefalee. La diagnosi e il trattamento dei disturbi del sonno dovrebbero essere presi in considerazione nella gestione dei pazienti affetti da emicrania, perché si prevede che un miglioramento del sonno determini anche la riduzione della frequenza e della gravità della cefalea (Tiseo et al., 2020).

Nella ricerca di nuovi farmaci antiemicranici, alcune speranze sono state riposte nei *orexans*, che sono antagonisti recettoriali dell'orexina. Il loro possibile effetto terapeutico è stato visto nella relazione tra emicrania e sonno e nell'ipotesi che i farmaci che potenzialmente migliorano la qualità del sonno potrebbero contribuire a un'efficace prevenzione degli attacchi di emicrania (Alstadhaug et al., 2010). Tuttavia, studi clinici non hanno confermato l'efficacia di Filorexant o Ramelteon (agonista recettoriale della melatonina) nel ridurre gli attacchi di emicrania (Waliszewska-Prosół et al., 2021).

MATERIALI E METODI

Questo lavoro si basa su uno studio prospettico multicentrico condotto in tre Centri Specialistici per le cefalee (Clinica Neurologica, Università Politecnica delle Marche; Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata (BiND), Università di Palermo; Unità di Cefalea e Neurosonologia, Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico, Roma).

In ogni centro, durante un periodo di un anno (dal 1° gennaio 2022 al 31 dicembre 2022), sono stati valutati i pazienti che erano giunti presso i servizi ambulatoriali per le cefalee e che avevano una diagnosi di emicrania con o senza aura secondo i criteri IHS («Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition», 2018). Abbiamo sottoposto ogni paziente a una visita generale e neurologica completa; abbiamo raccolto la storia clinica e i dati degli esami strumentali eseguiti. Secondo le linee guida internazionali, quando la frequenza degli attacchi di emicrania portava a una cefalea debilitante per più di quattro giorni al mese e la qualità della vita (valutata con specifici *scores*, come ad esempio il punteggio MIDAS) risultava significativamente compromessa, abbiamo prescritto una terapia di profilassi farmacologica scegliendo tra classi specifiche di farmaci (β -bloccanti, calcio antagonisti, antiepilettici, antidepressivi). Se il soggetto era già stato sottoposto a più di tre cicli di terapia profilattica con diverse classi di farmaci senza un significativo miglioramento della frequenza degli attacchi emicranici, abbiamo proposto il trattamento con uno degli anticorpi monoclonali anti-CGRP disponibili in Italia al momento dello studio (Galcanezumab, Erenumab, Fremanezumab). Abbiamo deciso di escludere i pazienti trattati con la tossina botulinica “Onabotulinum Toxin A” per confrontare direttamente la profilassi farmacologica convenzionale con gli anticorpi monoclonali anti-CGRP. Al momento della prescrizione della terapia profilattica /T0), abbiamo chiesto a tutti i pazienti di compilare dei questionari autosomministrabili per valutare la qualità del sonno e il carico emicranico. In particolare, abbiamo registrato la frequenza mensile degli attacchi di emicrania, calcolato il punteggio MIDAS (Migraine Disability Assessment) e sottoposto ogni paziente al Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI). Quest’ultimo è un questionario

autosomministrato sulla qualità del sonno composto da 19 punti. Il test di valutazione della disabilità emicranica (MIDAS) è un test utilizzato per determinare quanto l'emicrania influisca sulla vita di un paziente; ai pazienti vengono poste domande sulla frequenza e sulla durata dei loro mal di testa, nonché sulla frequenza con cui questi mal di testa limitano la loro capacità di partecipare ad attività lavorative, scolastiche o domestiche.

Dopo tre mesi (T1), abbiamo rivalutato tutti i pazienti arruolati e li abbiamo sottoposti alle stesse domande e agli stessi questionari.

Abbiamo escluso dallo studio tutti i pazienti che non avevano assunto regolarmente i trattamenti, compresi quelli che mostravano effetti collaterali, o i soggetti non disponibili per la visita di controllo. I criteri di inclusione erano: a) diagnosi di emicrania con o senza aura; b) compliance alla terapia di profilassi assegnata; c) età > 18 anni. I criteri di esclusione erano: a) assunzione non regolare della terapia profilattica; b) trattamento attivo con tossina botulinica (Onabotulinum Toxin A).

2.1 Conformità agli Standard Etici. Il Comitato Etico della Regione Marche (CERM) ha approvato lo studio. Tutti i partecipanti hanno dato il loro consenso informato scritto alla partecipazione e sono stati trattati secondo la Dichiarazione di Helsinki.

2.2 Analisi della capacità e della dimensione del campione. Abbiamo pre-specificato la dimensione del campione considerando un errore α di 0.005 e una potenza (1- β) di 0.95. In base a questi parametri, per una MANOVA (F-test) a misure ripetute considerando una dimensione dell'effetto f (*effect size*) di 0.30, 5 gruppi e 2 misurazioni, la dimensione ottimale del campione è stata stimata tra 160 (per gli effetti tra i fattori) e 212 soggetti (interazioni intra-fra fattori). La dimensione del campione è stata stimata con G*Power 3.1.9.3 per Sistemi MacOS.

2.3 Analisi Statistica. Per ogni paziente, al momento dell'arruolamento, abbiamo raccolto: età, sesso, numero di crisi emicraniche negli ultimi tre mesi (N3MC_T0), punteggio MIDAS (MIDAS_T0), punteggio PSQI (PSQI-T0), anni di malattia (YD), tipo di trattamento dell'attacco acuto (ATTACK_THERAPY) e il tipo di profilassi utilizzata (PROPHYLAXIS_TYPE). Dopo tre mesi, i soggetti sono stati rivalutati con il punteggio MIDAS (MIDAS_T1), il punteggio PSQI (PSQI_T1) e il numero di crisi emicraniche in

tre mesi (N3MC_T1). Anche il punteggio PSQI a T0 e T1 è stato ricodificato in variabili dicotomiche, considerando un cut-off ≥ 0.5 per differenziare le forme lievi da quelle moderate-severe di disturbi del sonno. Abbiamo raccolto le seguenti variabili come continue: età, N3MC_T0, MIDAS_T0, PSQI_T0, YD, MIDAS_T1, PSQI_T1, N3MC_T1. Il sesso è stato raccolto come variabile dicotomica.

I trattamenti adottati dal paziente (ATTACK_THERAPY e PROPHYLAXIS_TYPE) sono stati codificati in variabili categoriche: per ATTACK_THERAPY sono stati considerati farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), triptani, paracetamolo, ASA e indometacina, mentre per PROPHYLAXIS_TYPE sono stati considerati β -bloccanti, antiepilettici, calcio-antagonisti, antidepressivi e mAb anti-CGRP. Quest'ultima variabile è stata ulteriormente ricodificata in una variabile binaria che considera la profilassi farmacologica rispetto ai mAb anti-CGRP (PROPHYLAXIS_BINARY). Le variabili continue sono state sottoposte a test di normalità con il test di Kolomogorov-Smirnov. Le variabili di distribuzione normale sono state presentate come media e deviazione standard (SD) e confrontate con un t-test (variabili a due livelli) o ANOVA (livelli multipli). Le variabili a distribuzione non normale sono state presentate come mediana e range interquartile (IQR) e confrontate con il test U di Mann-Whitney (variabili a due livelli) o il test H di Kruskal-Wallis (livelli multipli). Le variabili categoriche e dicotomiche sono state presentate come numeri assoluti e percentuali e confrontate con il test del chi-quadrato (X^2).

Per valutare le differenze delle misure continue tra T0 e T1 in base al tipo di profilassi utilizzata, abbiamo preparato diversi modelli GLM/Multivariati per misurazioni ripetute considerando: le variabili dipendenti e ripetute (N3MC_T0-N3MC_T1; MIDAS_T0-MIDAS_T1; PSQI_T0-PSQI_T1), PROPHYLAXIS_BINARY come variabile indipendente e YD, ETÀ, SESSO e ATTACK_THERAPY come co-variate. La selezione delle co-variate è stata effettuata su base clinica.

La variabile contenente il tipo di farmaco è stata ulteriormente ricodificata in una variabile contenente le classi di farmaci, ovvero i β -bloccanti, antiepilettici, calcio-antagonisti, antidepressivi e mAb anti-CGRP. Abbiamo infine eseguito un'analisi GLM/Multivariata a fattori completi, non corretta per le co-variate, per misure ripetute,

considerando la scala PSQI a T0 e T1 come variabile dipendente principale e la classe di farmaci introdotta per la profilassi farmacologica come variabile indipendente.

Abbiamo considerato significative tutte le differenze ad un livello di $p < 0.005$. L'analisi statistica è stata eseguita con SPSS 13.0 per sistemi Windows.

RISULTATI

Abbiamo arruolato 263 pazienti, ma abbiamo dovuto escluderne 59 perché non assumevano regolarmente i trattamenti prescritti o svilupparono effetti collaterali. Infine, abbiamo ottenuto 214 pazienti (84 dell'Università Politecnica delle Marche, 100 dell'Università di Palermo e 30 dell'Università Campus Bio-Medico di Roma). Le caratteristiche basali dell'intera coorte sono sintetizzate nella Tabella 1.

Tabella 1: Caratteristiche base del campione

Variable	Whole population (n=214)	Oral preventive drugs (n=143)	Anti-CGRP mAbs (n=71)	P
Age (mean, \pm SD), years	43.07 \pm 12.43	39.70 \pm 12.19	49.86 \pm 9.95	0.0001
Female sex (n, %)	159 (74.3%)	109 (76%)	50 (70.4%)	0.360
Migraine with aura (n, %)	25 (11.7%)	23 (10.7%)	2 (0.9%)	0.004
Years of disease (mean, \pm SD), years	19.37 \pm 13.45	15.43 \pm 11.57	27.32 \pm 13.53	0.0001
Attacks in the previous 3 months (median, IQR), T0	30 [45]	31.05 \pm 25.79	59,49 \pm 22.79	0.0001
Attacks per month (median, IQR), T0	10 [15]	10.31 \pm 8.59	19.73 \pm 7.62	0.0001
MIDAS (median, IQR), T0	40 [69]	38 [44]	99 [65]	0.0001
PSQI (median, IQR), T0	7 [5]	6.73 \pm 3.68	9.13 \pm 4.34	0.0001
Pathological PSQI at T0 (n, %)	163 (67.6%)	101 (70.6%)	62 (87.3%)	0.007
Pathological PSQI at T1 (n, %)	126 (58.9%)	75 (52.4%)	51 (71.8%)	0.007
Attacks in the previous 3 months (median, IQR), T1	12 [22]	16 [19]	27 [18]	0.0001
Attacks per month (median, IQR), T1	5 [7]	8 [15]	9 [6]	0.406
MIDAS (median, IQR), T1	15 [38]	27 [45]	44 [48]	0.0001
PSQI (median, IQR), T1	5 [5]	5.50 \pm 3.65	6.66 \pm 3.73	0.0001
Type of prophylaxis:				

<ul style="list-style-type: none"> • Beta-blockers (n, %) • Antiepileptics (n, %) • Ca-antagonists (n, %) • Antidepressants (n, %) • Monoclonal Antibodies (n, %) 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 (9.3%) • 38 (17.8%) • 37 (17.3%) • 48 (22.4%) • 71 (33.2%) 			
Treatment of acute attack:				0.294
<ul style="list-style-type: none"> • NSAIDS (n, %) • Triptans (n, %) • Paracetamol (n, %) • ASA (n, %) • Indomethacin (n, %) 	<ul style="list-style-type: none"> • 65 (30.4%) • 124 (57.9%) • 14 (6.5%) • 5 (2.3%) • 6 (2.8%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 45 (31.5%) • 81 (56.6%) • 12 (8.4%) • 2 (1.4%) • 3 (2.1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 (28.2%) • 43 (60.6%) • 2 (2.8%) • 3 (4.2%) • 3 (4.2%) 	

I pazienti trattati con anticorpi monoclonali avevano una durata di malattia sensibilmente più lunga, un maggior numero di attacchi nei tre mesi precedenti, un maggior numero di attacchi mensili, punteggi MIDAS e PSQI più elevati a T0 rispetto a quelli trattati con qualsiasi altro trattamento, come mostrato nella Tabella 1. Il numero di soggetti con una forma moderata-severa di disturbo del sonno, sintetizzato come $PSQI \geq 5$, è diminuito significativamente dal T0 (163 soggetti, 23.8%) al T1 (126 pazienti, 58.9%) e questa riduzione è stata confermata sia nei pazienti trattati con profilassi orale (dal 70.6% al 52.4%) sia nei soggetti trattati con anticorpi monoclonali (dall'87.3% al 71.8%), con una differenza significativa nella distribuzione ($p < 0.0001$, test del chi-quadrato).

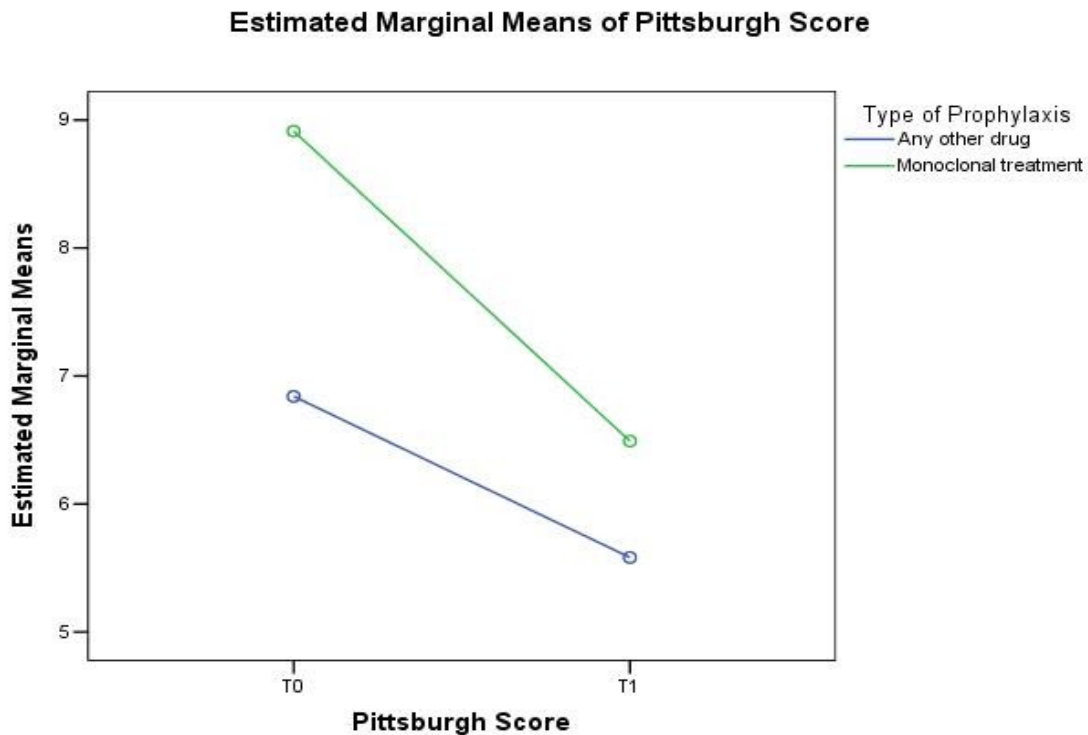


Figura 24. Media marginale stimata del punteggio PSQI da GLM/Multivariata (misure ripetute). La differenza del punteggio PSQI tra farmaci orali preventivi e mAbs anti-CGRP a T0 ha un $p < 0.0001$; la differenza del punteggio PSQI tra farmaci orali preventivi e mAbs anti-CGRP a T1 ha un $p = 0.113$.

Il primo modello multivariato ha considerato il punteggio PSQI al T0 e T1 come variabile dipendente principale, il tipo di farmaco utilizzato come profilassi (altri farmaci rispetto ai mAb anti-CGRP) come variabile indipendente, l'età, il sesso, il tipo di trattamento per l'attacco acuto come covariate. Il punteggio PSQI è risultato significativamente ridotto da T0 a T1 (differenza media 1.841;95%CI:1.4113-2.269; $p < 0.0001$), e l'uso di mAb anti-CGRP è stato associato a una riduzione più significativa del punteggio PSQI (differenza media 1.491;95%CI:2.617-0.366: $p = 0.010$). Il test multivariato ha mostrato che il tipo di farmaco utilizzato come profilassi era significativamente associato all'esito ($p = 0.017$) e il sesso aveva un ruolo significativo nelle differenze di esito ($p = 0.042$). Considerando questo effetto, abbiamo osservato una differenza significativa nel punteggio PSQI a T0 tra gli utilizzatori di mAbs e i non utilizzatori ($p < 0.0001$), mentre a T1 questa differenza si è ridotta significativamente ($p = 0.113$) perché i mAbs anti-CGRP hanno determinato una riduzione rilevante dei punteggi PSQI, come mostrato nella Figura 24.

Il secondo modello multivariato ha considerato il numero di attacchi in 3 mesi tra T0 e T1 come variabile dipendente principale, il tipo di farmaco utilizzato come profilassi (altri farmaci rispetto ai mAb anti-CGRP) come variabile indipendente, l'età, il sesso, il tipo di trattamento per l'attacco acuto come covariate. Il numero di attacchi in tre mesi è risultato significativamente ridotto tra T0 e T1 (differenza media: 23.241;95%CI:19.722-26.759; $p<0.0001$), e l'uso di mAbs è stato associato a una maggiore riduzione (differenza media: 18.589;95%CI:12.674-24.504; $p<0.0001$). Il test multivariato ha mostrato che il tipo di farmaco utilizzato come profilassi era significativamente associato all'esito ($p<0.0001$). Considerando questo effetto, abbiamo osservato una differenza significativa nel numero di attacchi in tre mesi a T0 tra gli utilizzatori di mAbs e i non utilizzatori ($p<0.0001$), con una differenza che è rimasta significativa anche a T1 ($p<0.0001$), come illustrato nella Figura 25.

L'ultimo modello multivariato ha considerato il punteggio MIDAS a T0 e T1 come variabile dipendente principale, il tipo di farmaco utilizzato come profilassi (altri farmaci rispetto agli anticorpi monoclonali) come variabile indipendente, l'età, il sesso, il tipo di trattamento per l'attacco acuto come covariate. Il punteggio MIDAS è risultato significativamente ridotto tra T0 e T1 (differenza media: 33.111;95%CI:27.764-38.457; $p<0.0001$), e l'uso di anticorpi monoclonali è stato associato a una maggiore riduzione del punteggio MIDAS (differenza media: 34.106;95%CI:19.279-48.934; $p<0.0001$). Il test multivariato ha mostrato che il tipo di farmaco utilizzato come profilassi era significativamente associato all'esito, definito come variazione media di PSQI tra T0 e T1 ($p<0.0001$).

Estimated Marginal Means of Number of Crises in 3 Months



Figura 25. Stime delle medie marginali delle crisi a tre mesi da GLM/Multivariate (misure ripetute). La differenza di attacchi emicranici (3 mesi) tra farmaci orali preventivi e mAbs anti-CGRP a T0 ha un $p < 0.0001$; la differenza di attacchi emicranici (3 mesi) tra farmaci orali preventivi e mAbs anti-CGRP a T1 ha un $p < 0.0001$.

Considerando questo effetto, abbiamo osservato una differenza significativa nel punteggio MIDAS a T0 tra gli utilizzatori di mAb e i non utilizzatori di mAb ($p < 0.0001$), con una differenza che è diventata non significativa a T1 ($p = 0.094$), come mostrato nella Figura 26.

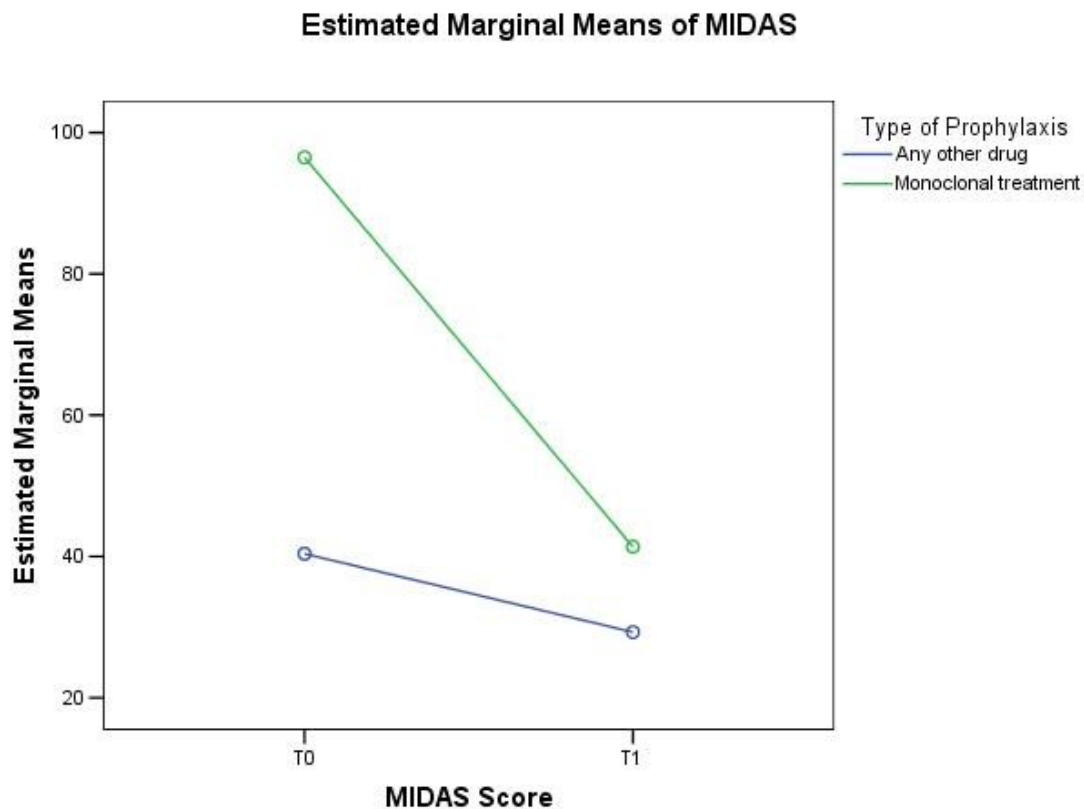


Figura 26. Media marginale stimata del punteggio MIDAS da GLM/Multivariata (misure ripetute). La differenza del punteggio MIDAS tra i farmaci orali preventivi e i mAbs anti-CGRP al T0 ha un $p < 0.0001$; la differenza del punteggio MIDAS tra i farmaci orali preventivi e i mAbs anti-CGRP al T1 ha un $p = 0.094$.

La profilassi farmacologica è stata associata in modo significativo agli effetti sia all'interno del soggetto che tra i soggetti nel modello ($p = 0.018$). Abbiamo osservato che qualsiasi categoria di farmaci utilizzata nella profilassi era significativamente associata a una riduzione significativa del punteggio PSQI al T1 (differenza media: 1.412; 95%CI: 1.845-0.979; $p = 0.0001$). La differenza tra T0 e T1 per ciascuna classe di farmaci è riportata nella Tabella 2 e nella Figura 27, sottolineando che i calcio-antagonisti, gli antidepressivi e i mAb anti-CGRP sono stati i più importanti nel modificare la differenza media del punteggio PSQI tra T0 e T1.

Tabella 2: Confronto tra T0 e T1 in ciascuna classe di farmaci per la scala PSQI

Class	Time	PSQI			
		Mean	Upper 95%	Lower 95%	P
Beta-Blockers	T0	6.50	4.789	8.211	0.617
	T1	5.90	4.287	7.513	
Antiepileptics	T0	5.82	4.575	7.057	0.428
	T1	5.13	3.962	6.301	
Calcium-Antagonists	T0	6.43	5.175	7.69	0.042
	T1	4.62	3.436	5.807	
Antidepressants	T0	7.79	6.687	8.896	0.049
	T1	6.29	5.251	7.333	
Anti-CGRP mAbs	T0	9.13	8.219	10.035	0.0001
	T1	6.67	5.806	7.518	

Pittsburgh differences among different classes of drugs for prophylaxis

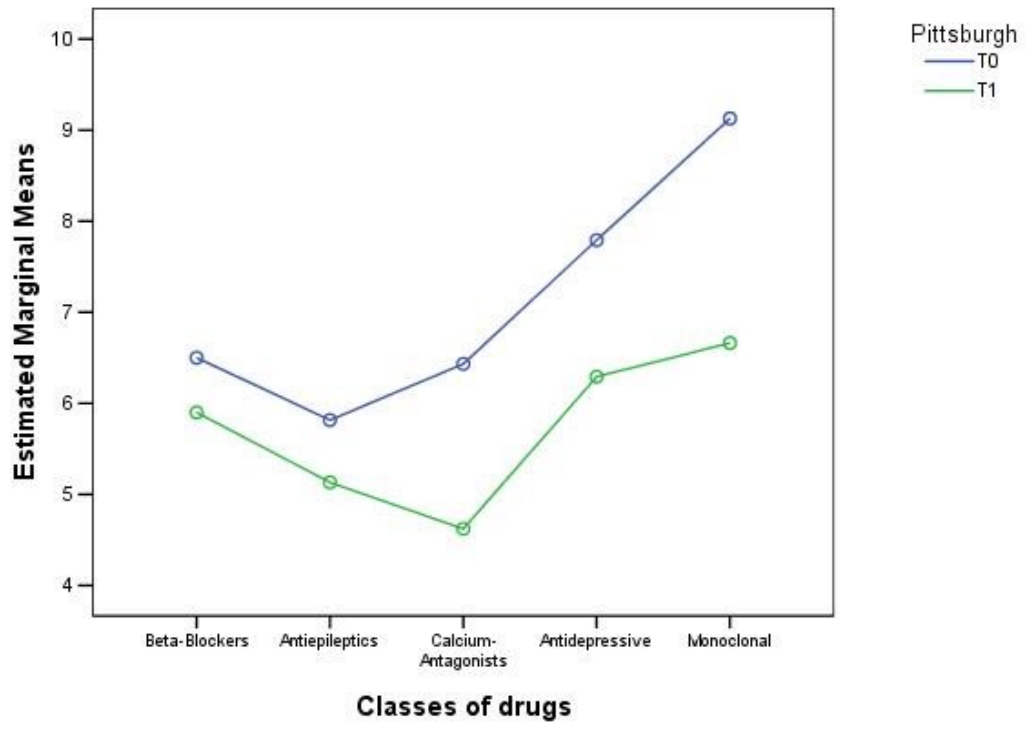


Figura 27. Confronto tra T0 e T1 in ciascuna classe di farmaci per la scala PSQI da GLM/Multivariate (misure ripetute).

DISCUSSIONE

I nostri dati mostrano che le terapie profilattiche sono significativamente associate a un miglioramento della qualità del sonno, come valutato dal questionario PSQI. L'uso degli anticorpi monoclonali anti-CGRP ha prodotto un effetto più sostanziale, con una riduzione media del punteggio PSQI da 8.913 a 6.491. Da notare che i pazienti che ricevevano i mAb anti-CGRP presentavano una durata della malattia significativamente più lunga, un numero significativamente maggiore di attacchi emicranici e punteggi MIDAS e PSQI più elevati. Interessante notare che i pazienti con un punteggio PSQI francamente patologico al T0 hanno mostrato un miglioramento maggiore della qualità del sonno, passando dal 67.6 al 58.9% del campione totale. I soggetti con una linea di base più compromessa hanno mostrato risultati migliori in ogni dominio di valutazione del nostro studio.

Il sonno rappresenta un aspetto rilevante nella valutazione della qualità della vita. Diversi studi hanno dimostrato una stretta relazione tra la qualità del sonno e la gravità dell'emicrania. I pazienti con una qualità del sonno compromesso o con ripetuti risvegli notturni tendono ad avere un maggior numero di attacchi di emicrania e a fare un maggior uso di farmaci rispetto ai pazienti con una buona qualità del sonno (Vgontzas & Pavlović, 2018; Viticchi et al., 2020). Inoltre, un'alterazione dell'equilibrio sonno-veglia potrebbe aumentare la gravità dell'emicrania (Viticchi et al., 2019).

L'uso dei mAb anti-CGRP sembra avere un effetto positivo sulla qualità del sonno, anche se i dati della letteratura sono contrastanti. Alcuni studi hanno dimostrato che le persone trattate con erenumab hanno presentato un miglioramento sia nei punteggi qualitativi del sonno (Pellitteri et al., 2022; Russo et al., 2020) sia nelle registrazioni polisonnografiche (Pellitteri et al., 2022). Iannone et al. hanno dimostrato che i mAb anti-CGRP erano associati a un miglioramento della qualità del sonno nel 38.8% dei pazienti, ma hanno osservato un peggioramento nel 5.0% di essi (Iannone et al., 2022).

Nel nostro studio, l'effetto migliore dei mAb anti-CGRP sulla qualità del sonno rispetto alle terapie farmacologiche è probabilmente dovuto principalmente alla riduzione degli attacchi di emicrania. Esiste una relazione significativa tra il numero di attacchi di

emicrania e la qualità del sonno e diversi studi hanno correlato una maggior frequenza di attacchi di emicrania con un sonno più compromesso (Ødegård et al., 2010). Inoltre, alcuni autori hanno ipotizzato un possibile ruolo indiretto del CGRP nella modulazione del sonno. Il CGRP esercita un effetto pro-nocicettivo all'interno delle afferenze trigeminali meningeae con una sensibilizzazione trigeminovascolare e un input eccitatorio alla matrice emicranica dei pazienti con emicrania cronica. Questo effetto può spiegare l'aumento degli attacchi emicranici e dei sintomi di accompagnamento, come alterazioni del sonno o disturbi alimentari (Iannone et al., 2022). L'effetto degli anticorpi monoclonali sul CGRP potrebbe ridurre tutti questi aspetti, migliorando la qualità del sonno. Studi sperimentali su modelli animali (basati principalmente su *Drosophila Melanogaster*) hanno studiato un analogo del CGRP chiamato ormone diuretico 31 (DH31). Questo ormone produce un segnale circadiano di promozione della veglia in grado di svegliare l'animale poco prima dell'alba. Il DH31 è prodotto dai neuroni circadiani dorsali coinvolti nella regolazione del ciclo circadiano, che possono sopprimere il sonno a tarda notte (Kunst et al., 2014). Gli insetti dell'esperimento, che hanno perso la funzione di DH31 hanno presentato una maggiore consolidazione del sonno, con un minor numero di episodi di sonno più lunghi e un aumento del sonno notturno con una riduzione del risveglio prima dell'alba (Kunst et al., 2014). Altri studi hanno dimostrato che nei topi il CGRP ha il ruolo di mantenere uno stato di paura persistente e di rispondere agli stimoli legati all'alimentazione. Poiché il CGRP trasmette segnali potenzialmente pericolosi per la sopravvivenza, la sua inibizione potrebbe contribuire a comportamenti adattivi (Campos et al., 2018; Padilla et al., 2016). Con queste premesse fisiopatologiche, l'analogo umano del DH31, il CGRP, potrebbe avere capacità simili e la sua inibizione potrebbe migliorare la qualità del sonno.

Inoltre, il CGRP promuove comportamenti simili all'ansia in risposta allo stress e a stati di dolore più persistenti (Durham, 2016). Ansia, alterazioni dell'umore e stress sono fattori di rischio ben documentati per la cronicizzazione dell'emicrania e per le alterazioni del sonno. Alcuni autori hanno ipotizzato una possibile fonte comune per ansia ed emicrania, rappresentata dall'ipotalamo e dal tegmento ventrale del mesencefalo. L'attivazione di queste strutture potrebbe promuovere sia l'ipereccitabilità neuronale che, consecutivamente, la *cortical spreading depression* e il reclutamento del nucleo trigeminale con la sensibilizzazione delle vie centrali e la produzione di dolore (Giacobbe

& Flint, 2018; Kumar et al., s.d.). Recenti studi sui topi hanno dimostrato che il CGRP induce un aumento degli indici di ansia e potenzia i comportamenti ansiosi, soprattutto nelle femmine (Gungor & Pare, 2014; Rahman et al., 2023). Inoltre, alti livelli di CGRP causano una disfunzione della via inibitoria discendente che ha il ruolo di modulare il tratto spino-parabrachioamigdaloide ascendente (Gungor & Pare, 2014; Todd, 2010). L'effetto finale ottenuto è un prolungamento dello stato di dolore e una ridotta omeostasi neuronale nel midollo spinale (Durham, 2016).

Da tutti questi dati, il CGRP potrebbe avere un ruolo significativo sia come proteina principale nei meccanismi a cascata dell'emicrania sia nella modulazione del sonno.

Questa ipotesi può rafforzare l'evidenza che gli anticorpi monoclonali anti-CGRP possono esercitare un effetto rilevante sulla qualità del sonno, sulla base della loro azione di inibizione del CGRP.

A nostro avviso, i mAb anti-CGRP potrebbero avere un buon effetto sulla qualità del sonno sia direttamente, agendo sul CGRP come modulatore del sonno, sia indirettamente, riducendo i fattori che disturbano il sonno come l'ansia. D'altra parte, i mAb anti-CGRP non possono attraversare la barriera emato-encefalica e non possono agire direttamente sulle vie centrali del sonno. Al contrario, i farmaci solitamente utilizzati per la profilassi dell'emicrania possono avere un'azione centrale, come ad esempio l'amitriptilina. Diversi farmaci agiscono direttamente sull'architettura del sonno, modulano il ciclo sonno-veglia o hanno come effetto collaterale la sonnolenza.

Nella seconda parte del nostro studio, abbiamo esaminato l'effetto sul punteggio PSQI delle diverse classi di farmaci adottate per la profilassi dell'emicrania e abbiamo scoperto che gli antidepressivi e i calcio-antagonisti hanno dato i risultati migliori. Questo risultato non sorprende, poiché entrambe le classi influenzano il sonno. Tra gli antidepressivi, l'amitriptilina ha la più forte evidenza di efficacia: studi recenti hanno confermato che basse dosi di questo farmaco migliorano il mantenimento del sonno, la sua insorgenza e la spossatezza (Bakker et al., 2023). Anche i calcio-antagonisti potrebbero stimolare un aumento del tempo totale di sonno e accorciare la latenza del sonno (Puca† et al., 2004). Il problema più significativo nell'uso di questi farmaci è la comparsa di effetti collaterali significativi che causano una bassa compliance e aderenza

alla terapia con un'elevata auto-interruzione da parte dei pazienti (Bakker et al., 2023; Hepp et al., 2015).

I nostri dati dimostrano che la terapia preventiva dell'emicrania è associata a una riduzione della frequenza degli attacchi e della disabilità, espressa dal punteggio MIDAS. In particolare, i mAb anti-CGRP sono stati associati a una riduzione più significativa degli attacchi di emicrania nei primi tre mesi di terapia rispetto ai trattamenti orali. Questi risultati confermano i dati di diverse sperimentazioni e studi reali, che riportano una riduzione degli attacchi di emicrania già dalla prima settimana di assunzione (Lipton, 2009; Vernieri et al., 2023). I mAb anti-CGRP migliorano la tolleranza con un numero significativamente inferiore di eventi avversi rispetto all'approccio farmacologico classico: sono più specifici, meglio tollerati e mostrano un effetto positivo su aspetti accessori dell'emicrania, come la qualità del sonno. Considerando tutti questi aspetti, si prevede che il loro utilizzo continuerà ad aumentare.

LIMITAZIONI

Questo studio presenta alcune limitazioni. Tra queste, vorremmo sottolineare l'assenza di una valutazione dell'eventuale presenza di co-morbilità psichiatriche, come ansia e depressione. Queste potrebbero essere rilevanti ai fini dello studio perché il loro impatto sulla qualità del sonno è ben noto così come è noto il significativo impatto sul sonno dei farmaci usati nel trattamento di queste patologie; così come non si è tenuto conto di eventuali sostanze psicotrope assunte (ad esempio stimolanti) come possono essere certi medicinali o anche caffeina e nicotina che hanno un forte impatto sull'andamento e la qualità del sonno o, ancora, l'assunzione di alcool, il quale ha effetto soprattutto sulla fase REM, sulla latenza e la continuità del sonno e sul tempo totale di sonno.

Ulteriore limite è dovuto al fatto che non si è tenuto conto della possibilità da parte dei soggetti in esame di soffrire della sindrome da apnee ostruttive del sonno (OSAS), che può invalidare la qualità dello stesso.

Un'altra limitazione è rappresentata dal fatto che la valutazione della qualità del sonno è stata effettuata attraverso dei questionari autosomministrabili come il PSQI e non con una valutazione polisonnografica, sicuramente più oggettiva ed esaustiva.

Inoltre, il follow-up dei nostri pazienti è durato solo tre mesi, ma speriamo in futuro di estendere la nostra valutazione per periodi più lunghi.

CONCLUSIONI

Questo studio policentrico si proponeva di esaminare in che modo la terapia profilattica per l'emicrania influenzi la qualità del sonno in pazienti affetti da questa patologia.

I nostri dati suggeriscono un effetto positivo sulla qualità del sonno per tutti i tipi di profilassi. I risultati di questo studio hanno rivelato differenze significative nell'efficacia delle terapie profilattiche nell'attenuare i sintomi dell'emicrania e migliorare la qualità del sonno. In particolare, gli anticorpi monoclonali anti-CGRP hanno dimostrato un impatto positivo notevole sulla qualità del sonno dei pazienti, portando a una maggiore tolleranza al trattamento e una maggiore aderenza terapeutica, ottenendo risultati migliori rispetto alla terapia convenzionale. Sono necessari studi più approfonditi per comprendere meglio il reale impatto di queste terapie su un aspetto così rilevante della qualità di vita dei pazienti con emicrania.

I nostri dati preliminari hanno dimostrato un impatto positivo sulla qualità del sonno in pazienti sottoposti a terapia profilattica per l'emicrania. In particolare, gli anticorpi monoclonali anti-CGRP hanno mostrato risultati promettenti, suggerendo che questa classe di farmaci potrebbe essere associata a un miglioramento significativo della qualità del sonno nei pazienti affetti da emicrania.

Questi risultati sono di notevole importanza, poiché la qualità del sonno è un aspetto cruciale della quotidianità dei pazienti con emicrania. Un sonno di scarsa qualità può esacerbare i sintomi dell'emicrania e avere un impatto negativo sulla qualità di vita in generale. Il miglioramento della tolleranza e la maggiore compliance dei pazienti trattati con gli anticorpi monoclonali anti-CGRP suggeriscono che questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una scelta terapeutica efficace non solo per il controllo dell'emicrania stessa ma anche per il miglioramento del sonno.

Tuttavia, è importante sottolineare che questi risultati sono basati su dati preliminari e che ulteriori ricerche sono necessarie per confermare e approfondire tali conclusioni. Sono necessari studi a lungo termine con un campione più ampio di pazienti

per comprendere appieno il reale impatto di queste terapie sulla qualità del sonno dei pazienti con emicrania.

Inoltre, sarebbe interessante esaminare anche altri fattori che potrebbero influenzare la qualità del sonno nei pazienti con emicrania, come lo stile di vita, l'attività fisica e i disturbi del sonno e le varie comorbidità. Questi fattori potrebbero fornire ulteriori informazioni sulla gestione ottimale dell'emicrania utili anche a migliorare la qualità del sonno.

In conclusione, i nostri risultati preliminari suggeriscono che la terapia profilattica dell'emicrania, in particolare l'uso degli anticorpi monoclonali anti-CGRP, può avere un impatto positivo sulla qualità del sonno dei pazienti. Tuttavia, ulteriori ricerche sono necessarie per confermare e approfondire tali conclusioni, al fine di migliorare la gestione dell'emicrania e la qualità di vita del paziente emicranico. Questo studio rappresenta un passo avanti nell'ottimizzazione delle terapie profilattiche per l'emicrania e pone le basi per ulteriori ricerche che possano migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da questa condizione debilitante.

Bibliografia

152917690-ae9ce1de-5cdf-484e-a47c-d4b798cbc544.pdf. (s.d.). Recuperato 29 agosto 2023, da <https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=http://download.kataweb.it/mediaweb/pdf/espresso/scienze/2015/11/30/152917690-ae9ce1de-5cdf-484e-a47c-d4b798cbc544.pdf>

Acebo, C., & LeBourgeois, M. K. (2006). Actigraphy. *Respiratory Care Clinics of North America*, 12(1), 23–30, viii. <https://doi.org/10.1016/j.rcc.2005.11.010>

ADDING MULTIMEDIA Teva Announces U.S. Approval of AJOVYTM (fremanezumab-vfrm) Injection, the First and Only Anti-CGRP Treatment with Both Quarterly and Monthly Dosing for the Preventive Treatment of Migraine in Adults. (2018, settembre 15). <https://www.businesswire.com/news/home/20180914005613/en/ADDING-MULTIMEDIA-Teva-Announces-U.S.-Approval-of-AJOVYTM-fremanezumab-vfrm-Injection-the-First-and-Only-Anti-CGRP-Treatment-with-Both-Quarterly-and-Monthly-Dosing-for-the-Preventive-Treatment-of-Migraine-in-Adults>

- Akerman, S., Holland, P. R., & Hoffmann, J. (2013). Pearls and pitfalls in experimental in vivo models of migraine: Dural trigeminovascular nociception. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 33(8), 577–592. <https://doi.org/10.1177/0333102412472071>
- Alstadhaug, K. B., Odeh, F., Salvesen, R., & Bekkelund, S. I. (2010). Prophylaxis of migraine with melatonin: A randomized controlled trial. *Neurology*, 75(17), 1527–1532. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f9618c>
- American Academy of Sleep Medicine. (s.d.). *The international classification of sleep disorders: Diagnostic & coding manual* (2nd ed.). American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, ©200.
- American Headache Society. (2019). The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*, 59(1), 1–18. <https://doi.org/10.1111/head.13456>
- Arnglim, N., Hougaard, A., Ahmadi, K., Vestergaard, M. B., Schytz, H. W., Amin, F. M., Larsson, H. B. W., Olesen, J., Hoffmann, M. B., & Ashina, M. (2017). Heterogenous migraine aura symptoms correlate with visual cortex functional magnetic resonance imaging responses. *Annals of Neurology*, 82(6), 925–939. <https://doi.org/10.1002/ana.25096>
- Arrigoni, E., & Fuller, P. M. (2022). The Sleep-Promoting Ventrolateral Preoptic Nucleus: What Have We Learned over the Past 25 Years? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 2905. <https://doi.org/10.3390/ijms23062905>
- Ashina, M. (2020). Migraine. *The New England Journal of Medicine*, 383(19), 1866–1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1915327>
- Ashkenazi, A., Silberstein, S., Jakubowski, M., & Burstein, R. (2007). Improved identification of allodynic migraine patients using a questionnaire. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 27(4), 325–329. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01291.x>
- Aurora, S. K., Dodick, D. W., Diener, H.-C., DeGryse, R. E., Turkel, C. C., Lipton, R. B., & Silberstein, S. D. (2014). OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: Efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129(1), 61–70. <https://doi.org/10.1111/ane.12171>
- Aurora, S. K., Dodick, D. W., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Diener, H. C., Brin, M. F., & PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind,

- randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 30(7), 793–803. <https://doi.org/10.1177/0333102410364676>
- Aurora, S. K., Kori, S. H., Barrodale, P., McDonald, S. A., & Haseley, D. (2006). Gastric stasis in migraine: More than just a paroxysmal abnormality during a migraine attack. *Headache*, 46(1), 57–63. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00311.x>
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C., & Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders*, 135(1–3), 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.011>
- Bakker, M. H., Hugtenburg, J. G., Smits, M. G., van der Horst, H. E., & Slottje, P. (2023). Off-label low dose amitriptyline for insomnia disorder: Patient-reported outcomes. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 32(4), 435–445. <https://doi.org/10.1002/pds.5561>
- Bigal, M. E., Ashina, S., Burstein, R., Reed, M. L., Buse, D., Serrano, D., Lipton, R. B., & AMPP Group. (2008). Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: A population study. *Neurology*, 70(17), 1525–1533. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310645.31020.b1>
- Bigal, M. E., Serrano, D., Buse, D., Scher, A., Stewart, W. F., & Lipton, R. B. (2008). Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache*, 48(8), 1157–1168. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x>
- Brandes, J. L., Saper, J. R., Diamond, M., Couch, J. R., Lewis, D. W., Schmitt, J., Neto, W., Schwabe, S., Jacobs, D., & MIGR-002 Study Group. (2004). Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial. *JAMA*, 291(8), 965–973. <https://doi.org/10.1001/jama.291.8.965>
- Bubu, O. M., Brannick, M., Mortimer, J., Umasabor-Bubu, O., Sebastião, Y. V., Wen, Y., Schwartz, S., Borenstein, A. R., Wu, Y., Morgan, D., & Anderson, W. M. (2017). Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer’s disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, 40(1). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw032>
- Burstein, R., Strassman, A., & Moskowitz, M. (2012). Can cortical spreading depression activate central trigeminovascular neurons without peripheral input? Pitfalls of a new concept. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 32(6), 509–511. <https://doi.org/10.1177/0333102411436262>

- Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B. J., & Bajwa, Z. H. (2000). An association between migraine and cutaneous allodynia. *Annals of Neurology*, *47*(5), 614–624.
- Burstein, R., Zhang, X., Levy, D., Aoki, K. R., & Brin, M. F. (2014). Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: Therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *34*(11), 853–869. <https://doi.org/10.1177/0333102414527648>
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Campos, C. A., Bowen, A. J., Roman, C. W., & Palmiter, R. D. (2018). Encoding of danger by parabrachial CGRP neurons. *Nature*, *555*(7698), 617–622. <https://doi.org/10.1038/nature25511>
- Chalmer, M. A., Hansen, T. F., & Olesen, J. (2019). Nosographic analysis of osmophobia and field testing of diagnostic criteria including osmophobia. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *39*(1), 38–43. <https://doi.org/10.1177/0333102418771375>
- Chambers, M. J. (1994). Actigraphy and insomnia: A closer look. Part 1. *Sleep*, *17*(5), 405–408; discussion 408-410.
- Charles, A. (2013). Migraine: A brain state. *Current Opinion in Neurology*, *26*(3), 235–239. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32836085f4>
- Charles, A. C., & Baca, S. M. (2013). Cortical spreading depression and migraine. *Nature Reviews. Neurology*, *9*(11), 637–644. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.192>
- Conti F. (s.d.). *Fisiologia Medica* (2^a ed., Vol. 1). edi-ermes.
- Cutrer, F. M., & Huerter, K. (2007). Migraine aura. *The Neurologist*, *13*(3), 118–125. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000252943.82792.38>
- Dalkara, T., Nozari, A., & Moskowitz, M. A. (2010). Migraine aura pathophysiology: The role of blood vessels and microembolisation. *Lancet neurology*, *9*(3), 309–317. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70358-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70358-8)
- De Fusco, M., Marconi, R., Silvestri, L., Atorino, L., Rampoldi, L., Morgante, L., Ballabio, A., Aridon, P., & Casari, G. (2003). Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nature Genetics*, *33*(2), 192–196. <https://doi.org/10.1038/ng1081>
- Dichgans, M., Freilinger, T., Eckstein, G., Babini, E., Lorenz-Depiereux, B., Biskup, S., Ferrari, M. D., Herzog, J., van den Maagdenberg, A. M. J. M., Pusch, M., & Strom, T. M. (2005).

Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet (London, England)*, 366(9483), 371–377. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66786-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66786-4)

Diener, H. C., Dodick, D. W., Aurora, S. K., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Brin, M. F., & PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 30(7), 804–814. <https://doi.org/10.1177/0333102410364677>

Diener, H.-C., Bussone, G., Van Oene, J. C., Lahaye, M., Schwalen, S., Goadsby, P. J., & TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. (2007). Topiramate reduces headache days in chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 27(7), 814–823. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x>

Do, T. P., Guo, S., & Ashina, M. (2019). Therapeutic novelties in migraine: New drugs, new hope? *The Journal of Headache and Pain*, 20(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0974-3>

Dodick, D. W. (2006). Clinical practice. Chronic daily headache. *The New England Journal of Medicine*, 354(2), 158–165. <https://doi.org/10.1056/NEJMc042897>

Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, 58 Suppl 1, 4–16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>

Dodick, D. W., Eross, E. J., Parish, J. M., & Silber, M. (2003). Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache*, 43(3), 282–292. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03055.x>

Dodick, D. W., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Aurora, S. K., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Diener, H.-C., Brin, M. F., & PREEMPT Chronic Migraine Study Group. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*, 50(6), 921–936. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x>

Donahue, R. J., Venkataraman, A., Carroll, F. I., Meloni, E. G., & Carlezon, W. A. (2016). Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Disrupts Motivation, Social Interaction, and Attention in Male Sprague Dawley Rats. *Biological Psychiatry*, 80(12), 955–964. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.013>

- Dorosch, T., Ganzer, C. A., Lin, M., & Seifan, A. (2019). Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in the Preventative Treatment of Episodic Migraine in Adults. *Current Pain and Headache Reports*, 23(11), 85. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0823-8>
- Duman, T., Dede, Ö. H., Uluduz, D., Seydaoğlu, G., Okuyucu, E., & Melek, İ. (2015). Sleep changes during prophylactic treatment of migraine. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 18(3), 298–302. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.160084>
- Durham, P. L. (2016). Diverse Physiological Roles of Calcitonin Gene-Related Peptide in Migraine Pathology: Modulation of Neuronal-Glial-Immune Cells to Promote Peripheral and Central Sensitization. *Current Pain and Headache Reports*, 20(8), 48. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0578-4>
- Edvinsson, L. (2017). The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*, 57 Suppl 2, 47–55. <https://doi.org/10.1111/head.13081>
- Epidemiological Overview of sleep Disorders in the General Population.* (s.d.). Recuperato 24 agosto 2023, da <https://www.sleepmedres.org/journal/view.php?number=14>
- Eriksen, M. K., Thomsen, L. L., Andersen, I., Nazim, F., & Olesen, J. (2004). Clinical characteristics of 362 patients with familial migraine with aura. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 24(7), 564–575. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00718.x>
- Fabbri, M., Beracci, A., Martoni, M., Meneo, D., Tonetti, L., & Natale, V. (2021). Measuring Subjective Sleep Quality: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1082. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031082>
- Ferber, R., Millman, R., Coppola, M., Fleetham, J., Murray, C. F., Iber, C., McCall, W. V., Nino-Murcia, G., Pressman, M., & Sanders, M. (1994). Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice. *Sleep*, 17(4), 378–392. <https://doi.org/10.1093/sleep/17.4.378>
- Gasparini, C. F., Sutherland, H. G., & Griffiths, L. R. (2013). Studies on the pathophysiology and genetic basis of migraine. *Current Genomics*, 14(5), 300–315. <https://doi.org/10.2174/13892029113149990007>

- Giacobbe, P., & Flint, A. (2018). Diagnosis and Management of Anxiety Disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY), 893–919. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000607>
- Goadsby, P. J., & Classey, J. D. (2003). Evidence for serotonin (5-HT)_{1B}, 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input. *Neuroscience*, 122(2), 491–498. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00570-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00570-0)
- Goadsby, P. J., & Edvinsson, L. (1993). The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Annals of Neurology*, 33(1), 48–56. <https://doi.org/10.1002/ana.410330109>
- Goadsby, P. J., Wietecha, L. A., Dennehy, E. B., Kuca, B., Case, M. G., Aurora, S. K., & Gaul, C. (2019). Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain: A Journal of Neurology*, 142(7), 1894–1904. <https://doi.org/10.1093/brain/awz134>
- Gormley, P., Anttila, V., Winsvold, B. S., Palta, P., Esko, T., Pers, T. H., Farh, K.-H., Cuenca-Leon, E., Muona, M., Furlotte, N. A., Kurth, T., Ingason, A., McMahon, G., Ligthart, L., Terwindt, G. M., Kallela, M., Freilinger, T. M., Ran, C., Gordon, S. G., ... Palotie, A. (2016). Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nature Genetics*, 48(8), 856–866. <https://doi.org/10.1038/ng.3598>
- Gormley, P., Kurki, M. I., Hiekkala, M. E., Veerapen, K., Häppölä, P., Mitchell, A. A., Lal, D., Palta, P., Surakka, I., Kaunisto, M. A., Hämäläinen, E., Vepsäläinen, S., Havanka, H., Harno, H., Ilmavirta, M., Nissilä, M., Säkö, E., Sumelahti, M.-L., Liukkonen, J., ... Palotie, A. (2018). Common Variant Burden Contributes to the Familial Aggregation of Migraine in 1,589 Families. *Neuron*, 98(4), 743–753.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.04.014>
- Gungor, N. Z., & Pare, D. (2014). CGRP inhibits neurons of the bed nucleus of the stria terminalis: Implications for the regulation of fear and anxiety. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(1), 60–65. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3473-13.2014>
- Hadjikhani, N., Sanchez Del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B., Kwong, K. K., Cutrer, F. M., Rosen, B. R., Tootell, R. B., Sorensen, A. G., & Moskowitz, M. A. (2001). Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(8), 4687–4692. <https://doi.org/10.1073/pnas.071582498>
- Harmar, A. J., Fahrenkrug, J., Gozes, I., Laburthe, M., May, V., Pisegna, J. R., Vaudry, D., Vaudry, H., Waschek, J. A., & Said, S. I. (2012). Pharmacology and functions of

receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: IUPHAR review 1. *British Journal of Pharmacology*, 166(1), 4–17. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01871.x>

Hashimoto, H., Shintani, N., Tanaka, K., Mori, W., Hirose, M., Matsuda, T., Sakaue, M., Miyazaki, J., Niwa, H., Tashiro, F., Yamamoto, K., Koga, K., Tomimoto, S., Kunugi, A., Suetake, S., & Baba, A. (2001). Altered psychomotor behaviors in mice lacking pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(23), 13355–13360. <https://doi.org/10.1073/pnas.231094498>

Hays, R. D., Martin, S. A., Sesti, A. M., & Spritzer, K. L. (2005). Psychometric properties of the Medical Outcomes Study Sleep measure. *Sleep Medicine*, 6(1), 41–44. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.07.006>

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>

Hepp, Z., Dodick, D. W., Varon, S. F., Gillard, P., Hansen, R. N., & Devine, E. B. (2015). Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 35(6), 478–488. <https://doi.org/10.1177/0333102414547138>

Herd, C. P., Tomlinson, C. L., Rick, C., Scotton, W. J., Edwards, J., Ives, N., Clarke, C. E., & Sinclair, A. (2018). Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6(6), CD011616. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011616.pub2>

Holland, P. R., Barloese, M., & Fahrenkrug, J. (2018). PACAP in hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythm: Importance for headache. *The Journal of Headache and Pain*, 19(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0844-4>

Hu, X. H., Markson, L. E., Lipton, R. B., Stewart, W. F., & Berger, M. L. (1999). Burden of migraine in the United States: Disability and economic costs. *Archives of Internal Medicine*, 159(8), 813–818. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.8.813>

Iannone, L. F., De Cesaris, F., Ferrari, A., Benemei, S., Fattori, D., & Chiarugi, A. (2022). Effectiveness of anti-CGRP monoclonal antibodies on central symptoms of migraine.

- Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 42(13), 1323–1330. <https://doi.org/10.1177/03331024221111526>
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. and Quan, S.F. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications*.
- Induttanza. (2023). In *Wikipedia*. <https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Induttanza&oldid=133798823>
- Jafari, B., & Mohsenin, V. (2010). Polysomnography. *Clinics in Chest Medicine*, 31(2), 287–297. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.02.005>
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- Johnson, K. W., Schaus, J. M., Durkin, M. M., Audia, J. E., Kaldor, S. W., Flaugh, M. E., Adham, N., Zgombick, J. M., Cohen, M. L., Brancheck, T. A., & Phebus, L. A. (1997). 5-HT_{1F} receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs. *Neuroreport*, 8(9–10), 2237–2240. <https://doi.org/10.1097/00001756-199707070-00029>
- Joiner, W. J. (2018). The Neurobiological Basis of Sleep and Sleep Disorders. *Physiology*, 33(5), 317–327. <https://doi.org/10.1152/physiol.00013.2018>
- Joseph Jankovic MD, John C. Mazziotta MD PhD, Scott L Pomeroy M. (s.d.). [*Bradley's neurology in clinical practice*]-*Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice, 2-Volume Set (2021, Elsevier)*.
- Karsan, N., & Goadsby, P. J. (2018). Biological insights from the premonitory symptoms of migraine. *Nature Reviews Neurology*, 14(12), Articolo 12. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0098-4>
- Kelman, L. (2004). The premonitory symptoms (prodrome): A tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*, 44(9), 865–872. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04168.x>
- Kelman, L. (2005). Migraine pain location: A tertiary care study of 1283 migraineurs. *Headache*, 45(8), 1038–1047. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05185.x>
- Kelman, L. (2006). The prodrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 26(2), 214–220. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.01026.x>

- Kelman, L. (2007). The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 27(5), 394–402. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x>
- Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 52, 3–6.
- Kryger MH, Roth T, Dement WC. (2004). *Principles and practice of sleep medicine*. (3rd ed.). Saunders.
- Krystal, A. D., & Edinger, J. D. (2008). Measuring sleep quality. *Sleep Medicine*, 9 Suppl 1, S10-17. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(08\)70011-X](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(08)70011-X)
- Krystal, A. D., Edinger, J. D., Wohlgemuth, W. K., & Marsh, G. R. (2002). NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep*, 25(6), 630–640.
- Kumar, R., Asif, S., Bali, A., Dang, A. K., & Gonzalez, D. A. (s.d.). The Development and Impact of Anxiety With Migraines: A Narrative Review. *Cureus*, 14(6), e26419. <https://doi.org/10.7759/cureus.26419>
- Kunst, M., Hughes, M. E., Raccuglia, D., Felix, M., Li, M., Barnett, G., Duah, J., & Nitabach, M. N. (2014). Calcitonin gene-related peptide neurons mediate sleep-specific circadian output in *Drosophila*. *Current Biology: CB*, 24(22), 2652–2664. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.09.077>
- Labastida-Ramírez, A., Rubio-Beltrán, E., Haanes, K. A., Chan, K. Y., Garrelts, I. M., Johnson, K. W., Danser, A. H. J., Villalón, C. M., & MaassenVanDenBrink, A. (2020). Lasmiditan inhibits calcitonin gene-related peptide release in the rodent trigeminovascular system. *Pain*, 161(5), 1092–1099. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001801>
- Lambert, G. A., Truong, L., & Zagami, A. S. (2011). Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 31(14), 1439–1451. <https://doi.org/10.1177/0333102411422383>
- Launer, L. J., Terwindt, G. M., & Ferrari, M. D. (1999). The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: The GEM study. *Neurology*, 53(3), 537–542. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.3.537>

- Léger, D., Bayon, V., Ohayon, M. M., Philip, P., Ement, P., Metlaine, A., Chennaoui, M., & Faraut, B. (2014). Insomnia and accidents: Cross-sectional study (EQUINOX) on sleep-related home, work and car accidents in 5293 subjects with insomnia from 10 countries. *Journal of Sleep Research*, *23*(2), 143–152. <https://doi.org/10.1111/jsr.12104>
- Lehmann, M. L., Mustafa, T., Eiden, A. M., Herkenham, M., & Eiden, L. E. (2013). PACAP-deficient mice show attenuated corticosterone secretion and fail to develop depressive behavior during chronic social defeat stress. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(5), 702–715. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.09.006>
- Lilly's *Emgality™ (galcanezumab-gnlm)* Receives U.S. FDA Approval for the Preventive Treatment of Migraine in Adults | Eli Lilly and Company. (s.d.). Recuperato 23 agosto 2023, da <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-emgalitytm-galcanezumab-gnlm-receives-us-fda-approval>
- Lindquist, B. E., & Shuttleworth, C. W. (2017). Evidence that adenosine contributes to Leao's spreading depression in vivo. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *37*(5), 1656–1669. <https://doi.org/10.1177/0271678X16650696>
- Lipton, R. B. (2009). Tracing transformation: Chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology*, *72*(5 Suppl), S3-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181974b19>
- Lipton, R. B., Bigal, M. E., Ashina, S., Burstein, R., Silberstein, S., Reed, M. L., Serrano, D., Stewart, W. F., & American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group. (2008). Cutaneous allodynia in the migraine population. *Annals of Neurology*, *63*(2), 148–158. <https://doi.org/10.1002/ana.21211>
- Lipton, R. B., Bigal, M. E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M. L., Stewart, W. F., & AMPP Advisory Group. (2007). Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, *68*(5), 343–349. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21>
- Lipton, R. B., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Saper, J. R., Aurora, S. K., Pearlman, S. H., Fischell, R. E., Ruppel, P. L., & Goadsby, P. J. (2010). Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: A randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, *9*(4), 373–380. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70054-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70054-5)
- Lipton, R. B., Serrano, D., Nicholson, R. A., Buse, D. C., Runken, M. C., & Reed, M. L. (2013). Impact of NSAID and Triptan use on developing chronic migraine: Results from the

- American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*, 53(10), 1548–1563. <https://doi.org/10.1111/head.12201>
- Lipton, R. B., Stewart, W. F., Diamond, S., Diamond, M. L., & Reed, M. (2001). Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache*, 41(7), 646–657. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x>
- Lipton, R. B., Stewart, W. F., Stone, A. M., Láinez, M. J., Sawyer, J. P., & Disability in Strategies of Care Study group. (2000). Stratified care vs step care strategies for migraine: The Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA*, 284(20), 2599–2605. <https://doi.org/10.1001/jama.284.20.2599>
- Lipton, R. B., Varon, S. F., Grosberg, B., McAllister, P. J., Freitag, F., Aurora, S. K., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Diener, H. C., DeGryse, R. E., Nolan, M. E., & Turkel, C. C. (2011). OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology*, 77(15), 1465–1472. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318232ab65>
- Loder, E., Burch, R., & Rizzoli, P. (2012). The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: A summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*, 52(6), 930–945. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02185.x>
- Louter, M. A., Bosker, J. E., van Oosterhout, W. P. J., van Zwet, E. W., Zitman, F. G., Ferrari, M. D., & Terwindt, G. M. (2013). Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 11), 3489–3496. <https://doi.org/10.1093/brain/awt251>
- Maniyar, F. H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C., & Goadsby, P. J. (2014). Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 1), 232–241. <https://doi.org/10.1093/brain/awt320>
- Markowitz, S., Saito, K., & Moskowitz, M. A. (1987). Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 7(12), 4129–4136. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.07-12-04129.1987>
- Martin, P. R., Reece, J., Callan, M., MacLeod, C., Kaur, A., Gregg, K., & Goadsby, P. J. (2014). Behavioral management of the triggers of recurrent headache: A randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*, 61, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.07.002>

- Mathew, N. T., Kailasam, J., & Meadors, L. (2008). Predictors of response to botulinum toxin type A (BoNTA) in chronic daily headache. *Headache*, 48(2), 194–200. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00914.x>
- Mathew, N. T., Kailasam, J., & Seifert, T. (2004). Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology*, 63(5), 848–852. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000137107.27585.f7>
- McEvoy, R. D., Sharp, D. J., & Thornton, A. T. (1986). The effects of posture on obstructive sleep apnea. *The American Review of Respiratory Disease*, 133(4), 662–666. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.133.4.662>
- Misurare il sonno Repertorio delle scale di valutazione dei disturbi del sonno PALAGINI L. et. Al. - Minerva Medica—Books—Medicine—Pulmonary medicine.* (s.d.). Recuperato 28 agosto 2023, da <https://www.minervamedica.it/en/books/medical-specialties/pulmonary-medicine/scheda.php?cod=L10068>
- Miyata, A., Jiang, L., Dahl, R. D., Kitada, C., Kubo, K., Fujino, M., Minamino, N., & Arimura, A. (1990). Isolation of a neuropeptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylate cyclase activating polypeptide with 38 residues (PACAP38). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 170(2), 643–648. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(90\)92140-u](https://doi.org/10.1016/0006-291x(90)92140-u)
- Modifica Registri Aimovig, Ajovy ed Emgality (emicrania).* (s.d.). Recuperato 23 agosto 2023, da <https://www.aifa.gov.it/-/modifica-registri-aimovig-ajovy-ed-emgality-emicrania->
- Mohammadianinejad, S. E., Abbasi, V., Sajedi, S. A., Majdinasab, N., Abdollahi, F., Hajmanouchehri, R., & Faraji, A. (2011). Zonisamide versus topiramate in migraine prophylaxis: A double-blind randomized clinical trial. *Clinical Neuropharmacology*, 34(4), 174–177. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318225140c>
- Moja, P. L., Cusi, C., Sterzi, R. R., & Canepari, C. (2005). Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD002919. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002919.pub2>
- Mollayeva, T., Thurairajah, P., Burton, K., Mollayeva, S., Shapiro, C. M., & Colantonio, A. (2016). The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 25, 52–73. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.01.009>

- Moulton, E. A., Burstein, R., Tully, S., Hargreaves, R., Becerra, L., & Borsook, D. (2008). Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PloS One*, 3(11), e3799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003799>
- Natale, V., Léger, D., Bayon, V., Erbacci, A., Tonetti, L., Fabbri, M., & Martoni, M. (2015). The consensus sleep diary: Quantitative criteria for primary insomnia diagnosis. *Psychosomatic Medicine*, 77(4), 413–418. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000177>
- Natoli, J. L., Manack, A., Dean, B., Butler, Q., Turkel, C. C., Stovner, L., & Lipton, R. B. (2010). Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 30(5), 599–609. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x>
- Newman, C. M. H., Starkey, I., Buller, N., Seabra-Gomes, R., Kirby, S., Hettiarachchi, J., Cumberland, D., & Hillis, W. S. (2005). Effects of sumatriptan and eletriptan on diseased epicardial coronary arteries. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 61(10), 733–742. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0988-4>
- Nosedá, R., & Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*, 154 Suppl 1, 10.1016/j.pain.2013.07.021. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>
- Novartis and Amgen announce FDA approval of Aimovig(TM) (erenumab), a novel treatment developed specifically for migraine prevention. (s.d.). Novartis. Recuperato 23 agosto 2023, da <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-and-amgen-announce-fda-approval-aimovigtm-erenumab-novel-treatment-developed-specifically-migraine-prevention>
- Ødegård, S. S., Engstrøm, M., Sand, T., Stovner, L. J., Zwart, J.-A., & Hagen, K. (2010). Associations between sleep disturbance and primary headaches: The third Nord-Trøndelag Health Study. *The Journal of Headache and Pain*, 11(3), 197–206. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0201-8>
- O'Neill, B. P., & Mann, J. D. (1978). Aspirin prophylaxis in migraine. *Lancet (London, England)*, 2(8101), 1179–1181. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)92159-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)92159-1)
- Ophoff, R. A., Terwindt, G. M., Vergouwe, M. N., van Eijk, R., Oefner, P. J., Hoffman, S. M., Lamerdin, J. E., Mührenweiser, H. W., Bulman, D. E., Ferrari, M., Haan, J., Lindhout, D., van Ommen, G. J., Hofker, M. H., Ferrari, M. D., & Frants, R. R. (1996). Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺

channel gene CACNL1A4. *Cell*, 87(3), 543–552. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81373-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81373-2)

- Padilla, S. L., Qiu, J., Soden, M. E., Sanz, E., Nestor, C. C., Barker, F. D., Quintana, A., Zweifel, L. S., Rønnekleiv, O. K., Kelly, M. J., & Palmiter, R. D. (2016). Agouti-related peptide neural circuits mediate adaptive behaviors in the starved state. *Nature Neuroscience*, 19(5), 734–741. <https://doi.org/10.1038/nn.4274>
- Park, J.-W., Cho, S.-J., Park, S.-G., & Chu, M. K. (2018). Circadian variations in the clinical presentation of headaches among migraineurs: A study using a smartphone headache diary. *Chronobiology International*, 35(4), 546–554. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1420076>
- Pellitteri, G., Pez, S., Nilo, A., Surcinelli, A., Gigli, G. L., Lettieri, C., & Valente, M. (2022). Erenumab Impact on Sleep Assessed With Questionnaires and Home-Polysomnography in Patients With Migraine: The ERESO Study. *Frontiers in Neurology*, 13, 869677. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.869677>
- Philip, P. (2010). Can the MSLT be a Useful Tool to Assess Motor Vehicle Crash Risk in Sleepy Drivers? *Sleep*, 33(6), 729–730.
- plc, A. (s.d.). *Allergan's Oral CGRP Receptor Antagonist Atogepant Demonstrates Robust Efficacy and Safety in Episodic Migraine Prevention in a Phase 2b/3 Clinical Trial*. Recuperato 23 agosto 2023, da <https://www.prnewswire.com/news-releases/allergans-oral-cgrp-receptor-antagonist-atogepant-demonstrates-robust-efficacy-and-safety-in-episodic-migraine-prevention-in-a-phase-2b3-clinical-trial-300663770.html>
- Puca†, F., Prudenzano, M. P., Savarese, M., & Genco, S. (2004). Headache and sleep: Clinical and therapeutical aspects. *The Journal of Headache and Pain*, 5(2), Articolo 2. <https://doi.org/10.1007/s10194-004-0126-1>
- Puledda, F., Younis, S., Huessler, E.-M., Haghdoost, F., Lisicki, M., Goadsby, P. J., & Tassorelli, C. (2023). Efficacy, safety and indirect comparisons of lasmiditan, rimegepant, and ubrogepant for the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of the literature. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 43(3), 3331024231151419. <https://doi.org/10.1177/03331024231151419>
- Rahman, S. M., Hauser, C., Faucher, S., Fine, E., & Luebke, A. E. (2023). Both systemic Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) and a vestibular challenge promote anxiety-related behaviors and dynamic imbalance in mice. *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*, 2023.06.30.547257. <https://doi.org/10.1101/2023.06.30.547257>

- Rahmann, A., Wienecke, T., Hansen, J. M., Fahrenkrug, J., Olesen, J., & Ashina, M. (2008). Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 28(3), 226–236. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01497.x>
- Ramsden, C. E., Faurot, K. R., Zamora, D., Suchindran, C. M., MacIntosh, B. A., Gaylord, S., Ringel, A., Hibbeln, J. R., Feldstein, A. E., Mori, T. A., Barden, A., Lynch, C., Coble, R., Mas, E., Palsson, O., Barrow, D. A., & Mann, D. J. (2013). Targeted alteration of dietary n-3 and n-6 fatty acids for the treatment of chronic headaches: A randomized trial. *Pain*, 154(11), 2441–2451. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.028>
- Rao, B. S., Das, D. G., Taraknath, V. R., & Sarma, Y. (2000). A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. *Neurology India*, 48(3), 223–226.
- Redline, S., Budhiraja, R., Kapur, V., Marcus, C. L., Mateika, J. H., Mehra, R., Parthasarthy, S., Somers, V. K., Strohl, K. P., Sulit, L. G., Gozal, D., Wise, M. S., & Quan, S. F. (2007). The scoring of respiratory events in sleep: Reliability and validity. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 3(2), 169–200.
- Roberts, R. E., & Duong, H. T. (2014). The prospective association between sleep deprivation and depression among adolescents. *Sleep*, 37(2), 239–244. <https://doi.org/10.5665/sleep.3388>
- Russell, M. B., & Olesen, J. (1995). Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 311(7004), 541–544. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7004.541>
- Russell, M. B., & Olesen, J. (1996). A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain: A Journal of Neurology*, 119 (Pt 2), 355–361. <https://doi.org/10.1093/brain/119.2.355>
- Russell, M. B., Rasmussen, B. K., Fenger, K., & Olesen, J. (1996). Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: A study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 16(4), 239–245. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1996.1604239.x>
- Russo, A., Silvestro, M., Scotto di Clemente, F., Trojsi, F., Biseco, A., Bonavita, S., Tessitore, A., & Tedeschi, G. (2020). Multidimensional assessment of the effects of erenumab in

chronic migraine patients with previous unsuccessful preventive treatments: A comprehensive real-world experience. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01143-0>

Schoenen, J., Vandersmissen, B., Jeanette, S., Herroelen, L., Vandenheede, M., Gérard, P., & Magis, D. (2013). Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: A randomized controlled trial. *Neurology*, 80(8), 697–704. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182825055>

Schoonman, G. G., van der Grond, J., Kortmann, C., van der Geest, R. J., Terwindt, G. M., & Ferrari, M. D. (2008). Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation—A 3T magnetic resonance angiography study. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 8), 2192–2200. <https://doi.org/10.1093/brain/awn094>

Schulte, L. H., & May, A. (2016). The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain: A Journal of Neurology*, 139(Pt 7), 1987–1993. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>

Schytz, H. W., Birk, S., Wienecke, T., Kruuse, C., Olesen, J., & Ashina, M. (2009). PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain: A Journal of Neurology*, 132(Pt 1), 16–25. <https://doi.org/10.1093/brain/awn307>

Serrano, D., Lipton, R. B., Scher, A. I., Reed, M. L., Stewart, W. B. F., Adams, A. M., & Buse, D. C. (2017). Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: Implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *The Journal of Headache and Pain*, 18(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0787-1>

Silberstein, S. D., & Dodick, D. W. (2013). Migraine genetics: Part II. *Headache*, 53(8), 1218–1229. <https://doi.org/10.1111/head.12169>

Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Aurora, S. K., Diener, H.-C., DeGryse, R. E., Lipton, R. B., & Turkel, C. C. (2015). Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86(9), 996–1001. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307149>

Silberstein, S. D., Holland, S., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C., Ashman, E., & Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. (2012). Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 78(17), 1337–1345. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d20>

- Spekker, E., Tanaka, M., Szabó, Á., & Vécsei, L. (2021). Neurogenic Inflammation: The Participant in Migraine and Recent Advancements in Translational Research. *Biomedicines*, *10*(1), 76. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010076>
- Stankewitz, A., & May, A. (2011). Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology*, *77*(5), 476–482. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318227e4a8>
- Stankewitz, A., Schulz, E., & May, A. (2013). Neuronal correlates of impaired habituation in response to repeated trigemino-nociceptive but not to olfactory input in migraineurs: An fMRI study. *Cephalgia: An International Journal of Headache*, *33*(4), 256–265. <https://doi.org/10.1177/0333102412470215>
- Starling, A. J., Tepper, S. J., Marmura, M. J., Shamim, E. A., Robbins, M. S., Hindiyeh, N., Charles, A. C., Goadsby, P. J., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Gelfand, A. A., Chiacchierini, R. P., & Dodick, D. W. (2018). A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalgia: An International Journal of Headache*, *38*(6), 1038–1048. <https://doi.org/10.1177/0333102418762525>
- Tassorelli, C., Grazi, L., de Tommaso, M., Pierangeli, G., Martelletti, P., Rainero, I., Dorlas, S., Geppetti, P., Ambrosini, A., Sarchielli, P., Liebler, E., Barbanti, P., & PRESTO Study Group. (2018). Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology*, *91*(4), e364–e373. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005857>
- Thompson, D. F., & Saluja, H. S. (2017). Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *42*(4), 394–403. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12548>
- Thorndike, F. P., Ritterband, L. M., Saylor, D. K., Magee, J. C., Gonder-Frederick, L. A., & Morin, C. M. (2011). Validation of the insomnia severity index as a web-based measure. *Behavioral Sleep Medicine*, *9*(4), 216–223. <https://doi.org/10.1080/15402002.2011.606766>
- Tiseo, C., Vacca, A., Felbush, A., Filimonova, T., Gai, A., Glazyrina, T., Hubalek, I. A., Marchenko, Y., Overeem, L. H., Piroso, S., Tkachev, A., Martelletti, P., Sacco, S., & European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). (2020). Migraine and sleep disorders: A systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, *21*(1), 126. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01192-5>

- Todd, A. J. (2010). Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(12), 823–836. <https://doi.org/10.1038/nrn2947>
- Vaudry, D., Gonzalez, B. J., Basille, M., Yon, L., Fournier, A., & Vaudry, H. (2000). Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: From structure to functions. *Pharmacological Reviews*, 52(2), 269–324.
- Vernieri, F., Brunelli, N., Marcosano, M., Aurilia, C., Egeo, G., Lovati, C., Favoni, V., Perrotta, A., Maestrini, I., Rao, R., d’Onofrio, L., Finocchi, C., Aguggia, M., Bono, F., Ranieri, A., Albanese, M., Di Piero, V., Cevoli, S., Altamura, C., ... GARLIT Study Group. (2023). Maintenance of response and predictive factors of 1-year Galcanezumab treatment in real-life migraine patients in Italy: The multicenter prospective cohort GARLIT study. *European Journal of Neurology*, 30(1), 224–234. <https://doi.org/10.1111/ene.15563>
- Vgontzas, A., & Pavlović, J. M. (2018). Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. *Headache*, 58(7), 1030–1039. <https://doi.org/10.1111/head.13358>
- Viticchi, G., Altamura, C., Falsetti, L., Buratti, L., Salvemini, S., Polidoro, F., Silvestrini, M., Vernieri, F., & Bartolini, M. (2020). Poor sleep quality in patients affected by migraine: A population study. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 41(Suppl 2), 495–496. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04673-2>
- Viticchi, G., Falsetti, L., Paolucci, M., Altamura, C., Buratti, L., Salvemini, S., Brunelli, N., Bartolini, M., Vernieri, F., & Silvestrini, M. (2019). Influence of chronotype on migraine characteristics. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 40(9), 1841–1848. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03886-4>
- Waliszewska-Prosół, M., Nowakowska-Kotas, M., Chojdak-Łukasiewicz, J., & Budrewicz, S. (2021). Migraine and Sleep-An Unexplained Association? *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5539. <https://doi.org/10.3390/ijms22115539>
- Watson, N. F., Badr, M. S., Belenky, G., Bliwise, D. L., Buxton, O. M., Buysse, D., Dinges, D. F., Gangwisch, J., Grandner, M. A., Kushida, C., Malhotra, R. K., Martin, J. L., Patel, S. R., Quan, S. F., & Tasali, E. (2015). Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*, 38(6), 843–844. <https://doi.org/10.5665/sleep.4716>

- Wöber-Bingöl, C., Wöber, C., Karwautz, A., Auterith, A., Serim, M., Zebenholzer, K., Aydinkoc, K., Kienbacher, C., Wanner, C., & Wessely, P. (2004). Clinical features of migraine: A cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, *24*(1), 12–17. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00621.x>
- Yablon, L. A., & Mauskop, A. (2011). Magnesium in headache. In R. Vink & M. Nechifor (A c. Di), *Magnesium in the Central Nervous System*. University of Adelaide Press. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507271/>
- Zhang, X., Levy, D., Nosedá, R., Kainz, V., Jakubowski, M., & Burstein, R. (2010). Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: Implications for migraine with aura. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*(26), 8807–8814. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0511-10.2010>
- Zobdeh, F., Ben Kraiem, A., Attwood, M. M., Chubarev, V. N., Tarasov, V. V., Schiöth, H. B., & Mwinyi, J. (2021). Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *British Journal of Pharmacology*, *178*(23), 4588–4607. <https://doi.org/10.1111/bph.15657>

*A mia nonna Teresa,
esempio di tenacia,
ai miei genitori per il
sostegno,
a Irene per l'amore,
agli amici per la
leggerezza.*