

INDICE

EMICRANIA	4
Epidemiologia.....	4
Fisiopatologia	9
Clinica.....	13
Diagnosi.....	16
Storia naturale.....	20
TERAPIA	22
La terapia dell'attacco emicranico.....	22
La terapia di profilassi	27
Nuovi farmaci della terapia profilattica.....	30
SONNO	34
Stadi del sonno	35
Ciclo NREM-REM.....	42
Fisiologia vegetativa del sonno	44
Correlati nervosi del sonno e della veglia	46
Capacità di rispondere agli stimoli	49
Regolazione del sonno.....	49
Funzioni del sonno	51
Sonno e memoria.....	52
Sonno e omeostasi sinaptica.....	53
Actigrafo.....	54
Emicrania e sonno	57
OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	62

MATERIALI E METODI	63
RISULTATI	66
DISCUSSIONE	73
CONCLUSIONI.....	76
BIBLIOGRAFIA.....	78

Indice Figure e Tabelle

Figura 1 Teicopsia – scotoma scintillante [35].....	14
Figura 2 Eemicrania con aura [37].....	16
Figura 3 Tabella Farmaci [37].....	24
Figura 4 Anticorpi monoclonali [37].....	31
Figura 5 Polisonnografia [111].....	36
Figura 6 Stadi del sonno [81]	38
Figura 7 Cambiamenti del pattern del sonno con l'età [87].....	43
Figura 8 Registrazione EEG, EOG, EMG [81]	47
Figura 9 Schema delle regioni in cui il metabolismo cerebrale relativo è aumentato (in rosso) o ridotto (in blu) nel sonno REM rispetto alla veglia [81]	48
Figura 10 Actigrafo [93].....	55
Figura 11 Distribuzione dei cronotipi nella popolazione campione.....	66
Figura 12 box-plot che confronta il punteggio MIDAS al tempo 0 (T0) e dopo 3 mesi (T1) di terapia con mAbs anti-CGRP	67
Figura 13 box-plot che confronta il punteggio BS-11 al tempo 0 (T0) e dopo 3 mesi (T1) di terapia con mAbs anti-CGRP	68
Figura 14 box-plot che confronta il punteggio PSQI al tempo 0 (T0) e dopo 3 mesi (T1) di terapia con mAbs anti-CGRP	69
Figura 15 box-plot che confronta il punteggio ESS al tempo 0 (T0) e dopo 3 mesi (T1) di terapia con mAbs anti-CGRP	70
Figura 16 box-plot che confronta il punteggio MEQ-SA al tempo 0 (T0) e dopo 3 mesi (T1) di terapia con mAbs anti-CGRP	71
Figura 17 box-plot che confronta l'efficienza del sonno al tempo 0 (T0) e dopo 3 mesi (T1) di terapia con mAbs anti-CGRP	72
Tabella 1 Classificazione Internazionale delle Cefalee, 3° edizione.....	8
Tabella 2 sottogruppi di emicrania con i rispettivi codici ICHD-III ¹¹	9
Tabella 3 Confronto Aura Visiva	15

EMICRANIA

Epidemiologia

L'emicrania si definisce una patologia caratterizzata da attacchi ricorrenti di cefalea associata a sintomi neurologici, gastrointestinali e disautonomici. Pur configurandosi come una delle principali cause di disabilità e sofferenza in tutto il mondo è largamente sottodiagnosticata o mal trattata anche perché non correla con una riduzione dell'aspettativa di vita.

Eppure, la cefalea costituisce per la specie umana un'esperienza dolorosa molto diffusa, di cui abbiamo testimonianza dai tempi più antichi. Tra le fonti scritte, il papiro di Ebers (1500 a.C.) riporta un disturbo caratterizzato da cefalea localizzata a metà del capo, accompagnata da vomito. In questo quadro clinico sembra di poter riconoscere la prima descrizione dell'emicrania. Nel Corpus Hippocraticum, Ippocrate (ca. 460-370 a.C.) sembra riferirsi a una cefalea primaria che viene interpretata come un caso di emicrania con aura: "Gli sembrava vedere qualcosa che gli brillava davanti come una luce, usualmente nella parte dell'occhio destro; a breve distanza, sopravveniva un dolore violento alla tempia destra, poi in tutto il capo e il collo...Vomitando...era in grado di distogliere il dolore".

Areteo di Cappadocia (II sec. d.C.) riporta descrizioni cliniche attente e fedeli di diverse affezioni di interesse neurologico. Nell'opera Cause e sintomi delle malattie croniche, distingue cefalalgia (cefalea episodica moderata), cefalea (cronica, di maggiore intensità), eterocrania (limitata a metà del capo, emicranica). Egli ci dà la prima descrizione pressoché completa dell'attacco di emicrania, che chiama eterocrania: "In certi casi duole l'intera testa, il dolore è talvolta a destra, talvolta a sinistra... questa si chiama eterocrania. I pazienti fuggono la luce, il buio allevia la loro malattia, la loro percezione olfattiva è alterata". Lo stesso male viene chiamato per la prima volta *emicrania*, termine che alla fine prevalse nell'uso, da Galeno di Pergamo. Il bizantino Alessandro di Tralles, nel VI secolo d.C, la distinse da altre forme di cefalea e infine il medico arabo-persiano Avicenna nell'XI secolo ne fece oggetto di trattazione specifica. [1]

Questo breve excursus storico aveva il significato di comprendere quanto l'emicrania fosse una patologia da sempre conosciuta e di rilevante interesse per l'uomo.

Ad oggi la prevalenza è più elevata nei paesi occidentali industrializzati dove colpisce dal 15% al 18% nel sesso femminile e dal 6% al 12% nel sesso maschile, con un rapporto F:M pari a 2-3:1. [2] Uno studio statunitense condotto da Stewart e colleghi mostra alcune differenze di prevalenza tra individui di razza bianca, africana e asiatica. Dal lavoro si evince che la maggior prevalenza occorre nella razza bianca (20% nelle donne e 9% negli uomini), seguita da quella africana (16% nelle donne e 7% negli uomini) e, in ultimo, da quella asiatica (9% nelle donne e 4% negli uomini). [3] Negli USA è tra le prime dieci condizioni più impattanti dal punto di vista socioeconomico. Un'emicrania mal gestita espone ad una serie di costi diretti (visite, accesso al pronto soccorso, ospedale, TC, giorni di ricovero, esami) e indiretti (assenze al lavoro, diminuita produttività lavorativa). Infatti, contrariamente alla maggior parte delle condizioni croniche, l'emicrania colpisce le persone che sono generalmente sane e giovani o di mezza età ed è proprio questa la fetta di popolazione che fa fronte alle maggiori richieste in termini di produttività e lavoro. Infatti, in più dell'80% dei pazienti, l'insorgenza è prima dei 30 anni ed il picco di prevalenza viene raggiunto proprio in età adulta, precisamente fra il quarto ed il quinto decennio di vita. [4] L'importanza sociale della patologia emicranica è legata alla frequenza degli attacchi e al suo potere invalidante comportando perdita di efficienza lavorativa e conseguenze sulla qualità della vita.

L'emicrania nel 2013 è stata classificata come la sesta causa di anni persi a causa di disabilità a livello globale. Negli americani di età compresa tra 15 e 64 anni, circa 1 persona su 6 e 1 donna su 5 hanno riportato forti mal di testa o emicrania negli ultimi 3 mesi. [5] Dunque, la prevalenza varia anche con il sesso. La causa andrebbe ricercata nei fattori ormonali. A corroborare questa ipotesi i numerosi riscontri epidemiologici, tra cui il fatto che il 15% delle pazienti con emicrania presenta attacchi esclusivamente attorno al periodo mestruale. Ci sono pochi dubbi sul fatto che questi siano correlati a cambiamenti ormonali in alcune donne. Gli attacchi spesso iniziano durante la pubertà e di solito si risolvono dopo la menopausa. Secondo Friedman e Merrit, l'effetto della gravidanza è sorprendente, il 75-80% delle donne smette di avere mal di testa o migliora durante la gravidanza. Nel dettaglio, l'emicrania tende a scomparire durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza in questa percentuale di pazienti, e nelle altre tende comunque a manifestarsi con un'incidenza minore; meno frequentemente gli attacchi emicranici o i sintomi neurologici associati appaiono per la prima volta durante la gravidanza, di solito nel primo trimestre. L'emicrania può anche

peggiore nel post-partum e questo è correlato al rapido declino dei livelli di estrogeni ed alla privazione di sonno. [6] Sebbene comunemente l'emicrania diminuisca in frequenza ed intensità con l'età, a volte con la venuta della menopausa può addirittura peggiorare. L'uso diffuso di contraccettivi orali ha portato a numerose segnalazioni di un'aumentata incidenza di emicrania, suggerendo che esiste una relazione causale tra le combinazioni sintetiche di estrogeni-progesterone e l'emicrania. Da uno studio clinico su donne che soffrono di emicrania durante l'assunzione di contraccettivi orali, Whitty e colleghi hanno visto che molte esperienze di emicrania si verificano durante l'intervallo tra i cicli di farmaci che è un momento in cui ci si aspetterebbe che i livelli plasmatici di questi ormoni siano in calo o ai livelli più bassi. Questo sembra suggerire che l'emicrania in queste donne potrebbe essere accelerata dalla sospensione del progesterone. [7]

Esiste inoltre la tendenza per alcuni di ricollegare i propri attacchi all'assunzione di specifici alimenti (in particolare cioccolata, formaggi, cibi grassi, arance, pomodori e cipolle); nonostante questo si riscontri piuttosto di frequente, la correlazione causa-effetto non è ancora stata provata. Le basi patogenetiche di questo fenomeno sarebbero da ricondurre alla ricca presenza di tiramina in questi cibi; la molecola, infatti, viene chiamata in causa come fattore precipitante. [8] Secondo un altro studio, sembrerebbe esserci un'altissima prevalenza di emicrania nel gruppo di malati di disturbi alimentari e anche i profili biochimici di tiramina e octopamina riportati nelle due condizioni sembrano somigliarsi. [9]

Non tutti gli alimenti ricchi di tiramina però sono generalmente visti come fattori scatenanti l'emicrania e i test sulla tiramina stessa non hanno costantemente innescato l'emicrania. Tuttavia, molti formaggi includono l'annatto, un colorante alimentare naturale dell'albero di *Bixa orellana*. È stato riscontrato che l'annatto contiene sostanze fenoliche tra cui l'ipolaetina e un derivato dell'acido caffeico ed è molto probabilmente un inibitore di *SULT1A*. [10]

Allora più recentemente è stato scoperto che alcuni cibi o bevande, come alcol (soprattutto il vino rosso, ma non la vodka), cioccolata e succo di frutta, contengono delle sostanze che inibiscono l'enzima *SULT1A*. Dunque, in alcuni soggetti predisposti (con una minore attività dell'enzima *SULT1A*), i suddetti alimenti potrebbero scatenare un attacco di emicrania. [10] In altre persone, invece, le crisi possono essere scatenate dall'esposizione a luci abbaglianti o ad altri intensi stimoli sensoriali, ovvero a seguito di repentini sbalzi

pressori. Un altro fattore precipitante piuttosto comune è rappresentato dall'eccessiva assunzione di caffeina o dalla sua sospensione. [11]

Classificazione

La classificazione della International Headache Society ICHD-III (International Classification of Headache Disorders, 3° edizione, tab. 1) inserisce l'emicrania tra le cefalee primarie. Queste ultime, per averne una chiara visione, possono essere definite come "il sintomo e la malattia stessa" [12]; ovvero non sottendono le regole di altre patologie, in cui il sistema anatomico presenta un danno o una chiara patologia, ma piuttosto sono funzionalmente disregolati e suscettibili di terapia farmacologica solo allo scopo di mantenere il sistema nel miglior equilibrio possibile.

Tra le cefalee primarie rientrano: 1. Emicrania; 2. Cefalea di tipo tensivo; 3. Cefalea a grappolo e altre cefalee autonomico-trigeminali; 4. Altre cefalee primarie.

Classificazione Internazionale delle Cefalee, 3° edizione
Parte prima – Cefalee primarie Emicrania Cefalea di tipo tensivo Cefalea a grappolo e altre cefalee autonomico-trigeminali Altre cefalee primarie
Parte seconda – Cefalee secondarie Cefalea attribuita a traumatismo cranico e/o cervicale Cefalea attribuita a disturbi vascolari cranici o cervicali Cefalea attribuita a patologie intracraniche non vascolari Cefalea attribuita all'uso di una sostanza o alla sua sospensione Cefalea attribuita ad infezione Cefalea attribuita a disturbi dell'omeostasi Cefalea o dolori facciali attribuiti a disturbi del cranio, collo, occhi orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture facciali o craniche Cefalea attribuita a disturbo psichiatrico
Parte terza – Neuropatie dolorose craniche, altri dolori facciali e altre cefalee Neuropatie dolorose craniche e altri dolori facciali

Altri disturbi cefalalgici

Tabella 1 Classificazione Internazionale delle Cefalee, 3° edizione

Parlando nello specifico dell'emicrania, nella tabella 2 vengono riportati i principali sottogruppi con i rispettivi codici ICHD-III. [13] L'emicrania si divide quindi in:

1.1 Emicrania senza aura; 1.2 Emicrania con aura; 1.3 Emicrania cronica; 1.4 Complicanze dell'emicrania; 1.5 Probabile emicrania; 1.6 Sindromi episodiche che possono essere associate all'emicrania.

2 EMICRANIA
1.1 Emicrania senza aura
1.2 Emicrania con aura <ul style="list-style-type: none">1.2.1 Emicrania con aura tipica<ul style="list-style-type: none">1.2.1.1 Aura tipica con cefalea1.2.1.2 Aura tipica senza cefalea1.2.2 Emicrania con aura tronco-encefalica1.2.3 Emicrania emiplegica<ul style="list-style-type: none">1.2.3.1 Emicrania emiplegica familiare (FHM)<ul style="list-style-type: none">1.2.3.1.1 Emicrania emiplegica familiare di tipo 1 (FHM1)1.2.3.1.2 Emicrania emiplegica familiare di tipo 2 (FHM2)1.2.3.1.3 Emicrania emiplegica familiare di tipo 3 (FHM3)1.2.3.1.4 Emicrania emiplegica familiare, altri loci1.2.3.2 Emicrania emiplegica sporadica1.2.4 Emicrania retinica
1.3 Emicrania cronica
1.4 Complicanze dell'emicrania <ul style="list-style-type: none">1.4.1 Stato emicranico1.4.2 Aura persistente senza infarto1.4.3 Infarto emicranico1.4.4 Epilessia indotta dall'emicrania
1.5 Probabile emicrania <ul style="list-style-type: none">1.5.1 Probabile emicrania senza aura1.5.2 Probabile emicrania con aura

1.6 Sindromi episodiche che possono essere associate all'emicrania

1.6.1 Disturbo gastrointestinale ricorrente

1.6.1.1 Sindrome del vomito ciclico

1.6.1.2 Emicrania addominale

1.6.2 Vertigine parossistica benigna

1.6.3 Torcicollo parossistico benigno

Tabella 2 sottogruppi di emicrania con i rispettivi codici ICHD-III¹¹

Fisiopatologia

L'emicrania ha una patogenesi multifattoriale, caratterizzata da un'importante componente genetica. Parenti di primo grado di pazienti con emicrania senza aura hanno un rischio aumentato di 1,9 volte di avere anch'essi emicrania senza aura e di 1,4 volte di avere emicrania con aura. Per quanto riguarda l'emicrania con aura, i parenti di pazienti affetti hanno un rischio 4 volte superiore alla popolazione normale per tale disturbo, mentre non presentano aumenti significativi del rischio di sviluppare emicrania senza aura. [14]

In alcune rare famiglie la malattia si trasmette come carattere autosomico dominante e si manifesta con crisi di aura emiplegica (emicrania emiplegica familiare – FHM). In tali famiglie sono state dimostrate mutazioni nei geni CACNA1A, ATP1A2 e SCNA1A, tutti geni che codificano per canali ionici di membrana, in particolare il primo per la subunità α del canale del calcio di tipo P/Q. Pur essendo una forma di emicrania con aura estremamente rara (0,1% della popolazione) si presta bene come modello di studio dei meccanismi genetici e molecolari associati. Molto più frequentemente l'emicrania viene però ereditata come tratto geneticamente complesso, a cui dovranno sommarsi determinati trigger per innescare l'attacco emicranico. Di alcuni di questi fattori scatenanti si è fatta menzione precedentemente (particolari alimenti, alcol, ciclo mestruale, intensi stimoli sensoriali), altri sono: fattori climatici, altitudine, viaggi, alcuni farmaci, fattori psicologici (quali stress e diminuzione del tono dell'umore). Con quest'ultima in particolare sembrerebbe avere meccanismi comuni quali l'alterazione omeostatica dei canali ionici e la neuroinfiammazione. L'equilibrio di eccitazione-inibizione dei microcircuiti e la loro modulazione da parte dei sistemi monoaminergici, che dipendono dall'espressione e dalla

funzione dei canali K^+ , Na^+ e Ca^{++} localizzati sulla membrana, sono stati segnalati per essere disturbati sia nella depressione che nell'emicrania. [15]

Tra i trigger meritano attenzione le alterazioni del sonno e in generale del ritmo circadiano, di cui si parlerà diffusamente in seguito.

Una conoscenza chiara della fisiopatogenesi dell'emicrania è però ancora lontana da raggiungere e non esiste una teoria unificante. Per tale motivo è tuttora oggetto di molti studi. La comprensione dei meccanismi genetici e molecolari dell'emicrania rappresenterebbe un passaggio fondamentale al fine di sviluppare trattamenti più mirati, in grado di migliorare la qualità di vita di questi pazienti.

Una delle prime ipotesi ad essere stata formulata è la teoria vasogenica o vascolare, elaborata da Willis nel XVII secolo, riformulata in seguito negli anni '30 da Wolff; questa ipotesi identifica come causa del dolore cefalico la dilatazione e costrizione ritmica dei vasi sanguigni cerebrali, dando origine al dolore pulsante, tipico, della cefalea. [16]

Il sollievo generato dalla compressione dell'arteria carotide esterna (gesto che compiamo spontaneamente massaggiando le tempie, nel momento del dolore emicranico pulsante) e il meccanismo d'azione di uno dei farmaci storici dell'attacco emicranico, l'ergotamina, basato sulla diminuzione dell'ampiezza delle pulsazioni delle arterie extracraniche sembrano supportare l'ipotesi vascolare. Anche in letteratura emergono dei lavori a sostegno della stessa: in uno studio di Olsen e colleghi, 11 pazienti con emicrania con aura sono stati sottoposti a flussimetria con $^{133}\text{Xenon}$ ed è stato possibile rilevare una riduzione del flusso cerebrale diffondersi dalla regione occipitale in avanti, contemporaneamente alla comparsa della sintomatologia neurologica. [17]

Il ruolo della vasodilatazione è stato poi ridimensionato nel tempo, come anche dimostrato dall'osservazione che non tutti i vasodilatatori siano in grado di scatenare un attacco simil-emicranico. [18]

In un noto studio successivo, Woods e colleghi descrivono il caso di un paziente che, durante una tomografia ad emissione di positroni (PET), inaspettatamente, ha avuto un attacco di emicrania con aura visiva ed è stato possibile rilevare una diminuzione bilaterale del flusso sanguigno nelle regioni occipitali che progrediva anteriormente nel tempo. [19]

Questi risultati sono in accordo con la storica scoperta della “cortical spreading depression”. La CSD è un fenomeno elettrico caratterizzato da un’onda di depolarizzazione che si propaga lentamente sulla corteccia cerebrale (in media dai 2 ai 5 mm/min nei modelli sperimentali). [20]

La corteccia cerebrale, tipicamente a partenza dalle aree visive occipitali, viene interessata in maniera centrifuga da questa “onda di depressione corticale” e subisce una depolarizzazione marcata e prolungata. Tale fenomeno la rende incapace di rispondere a ulteriori stimoli per alcuni minuti, da cui il nome di *cortical spreading depression*; quindi, segue un recupero spontaneo e completo in circa 15 minuti. [21] , [22]

Alla CSD si associano alterazioni della perfusione ematica cerebrale regionale, che didatticamente possono essere riassunte come segue: iniziale ipoperfusione, fase di iperemia e vasodilatazione (precoce e tardiva), fase di oligoemia/vasocostrizione post-CSD. [23]

Sebbene la CSD sia di facile studio e dimostrazione in modelli sperimentali animali tramite stimolazione meccanica, elettrica o chimica, essa appare difficilmente rilevabile nell’uomo e solo occasionalmente è stata correlata con la comparsa di sintomi auratici o emicranici, come nello studio con PET di Woods e colleghi, precedentemente riportato.

Quando confrontate con la tipica sintomatologia dell’aura emicranica, le caratteristiche fisiopatologiche della CSD appaiono sufficientemente congruenti da giustificarne un ruolo chiave. La sequenza temporale e spaziale con cui si presentano i sintomi visivi e sensitivi nell’aura emicranica è congrua con una diffusione somatotopica centrifuga dalla corteccia occipitale verso le regioni anteriori con una velocità di circa 3 mm/minuto; inoltre, la concomitante presenza di sintomi positivi e negativi può essere ben spiegata dalla propagazione di un fronte depolarizzante inizialmente eccitatorio sulla corteccia cerebrale, cui segue una soppressione dell’attività. Infine, in un paziente sottoposto a risonanza magnetica funzionale (RMF o fMRI) durante aura emicranica, è stato recentemente possibile dimostrare le descritte alterazioni della perfusione tipiche della CSD e, nello specifico, una fase iperemica a partenza dalla corteccia occipitale che si diffonde in modo centrifugo (seguendo la descrizione clinica dei sintomi lamentati dal paziente) a una velocità di circa 3,5 mm/minuto, seguita da una fase di ipoperfusione prolungata. [24]

Tali dati non sono tuttavia conclusivi, basti pensare alla dimostrazione di fenomeni simil-CSD anche nell'emicrania senz'aura. [25] Tale osservazione suggerisce che la sola CSD possa non essere sufficiente per produrre i sintomi tipici dell'aura emicranica, ma che debba agire su un substrato suscettibile tipico del paziente affetto da emicrania con aura.

Un'ipotesi alternativa, ma non esclusiva tanto che si parla di Sistema Trigemino Vascolare, correla l'aura e il dolore emicranico al meccanismo trigeminale, proposto da Moskowitz. [26]

L'encefalo è di per sé un organo insensibile, ma è rivestito da un tessuto di protezione rappresentato dalle meningi, strutture riccamente vascolarizzate e innervate da rami nervosi trigeminali ed autonomici, contenenti cellule residenti rappresentate da macrofagi e mastociti. Le cellule residenti partecipano alle risposte infiammatorie quando il cervello o le stesse meningi si trovano in condizioni di pericolo reale o potenziale e pertanto reagiscono a stimoli chimici o di altra natura (traumatica e non). L'innervazione meningeo è unilaterale, ovvero, parte dai due nervi trigemini per andare ad innervare le meningi ipsilaterali e poi si intreccia a livello della linea mediana, in corrispondenza del seno sagittale superiore. Tale distribuzione rende ragione della unilateralità, ad esempio, del dolore emicranico e della non rara irradiazione all'emicrania opposta. Il dolore cefalico originerebbe dunque dai terminali nervosi (ramificazioni del nervo trigemino) che innervano le strutture vascolari. Andando più nello specifico, il modello di Moskowitz si basa sull'assunto che le fibre nervose C amieliniche e fibre mielinizzate A δ di piccolo calibro che innervano i vasi intra ed extracranici veicolino sia il dolore che le funzioni autonome. Secondo questo modello quindi, l'origine del dolore emicranico sarebbe nel ganglio trigeminale. A seguito dell'attivazione di queste fibre viene rilasciata sostanza P, peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) ed altri peptidi volti a sensibilizzare il sistema trigeminale. [27]

Come conseguenza di questa sensibilizzazione aumenta sia la pulsatilità dei vasi cranici, sia la loro permeabilità e ciò promuove l'attivazione di una risposta infiammatoria. Inoltre, il rilascio di queste molecole dai terminali nervosi prossimi alla corteccia, avvierebbe il fenomeno della CSD. In particolare, la CSD appare in grado di interagire con il Sistema Trigemino Vascolare tramite: attivazione del complesso trigemino vascolare [28]; modulazione del ganglio trigeminale tramite attivazione di fibre nocicettive meningeo [29];

attivazione di fibre perivascolari con conseguente rilascio locale di mediatori dell'inflammatione [30].

Fondamentale è anche il ruolo della serotonina (5-HT), la quale agisce da mediatore umorale nelle componenti neurale e vascolare dell'emicrania tanto che vengono utilizzati farmaci agonisti serotoninergici nell'emicrania. [31] Quando insorge il mal di testa, la serotonina viene rilasciata dalle piastrine ed il dolore cefalico è alleviato dall'iniezione di 5-HT. Questo ha portato Humphrey allo sviluppo del sumatriptan, farmaco che attiva selettivamente i recettori 5-HT_{1B/D}. Il sumatriptan è il precursore dei farmaci anti-emicranici chiamati "triptani". [32]

Più recentemente, anche l'ossido nitrico prodotto dalle cellule endoteliali è stato chiamato in causa come responsabile del dolore emicranico, ma il motivo per cui viene rilasciato e la sua relazione con i cambiamenti del flusso non sono chiari. [33]

Lance [34] ha suggerito che i pathways trigeminali sono in uno stato di persistente ipereccitabilità nei pazienti emicranici e che il rilascio periodico di piccole molecole, forse sotto stimolazione ipotalamica, agisce come controllo endogeno del dolore. Questo è in accordo con le attuali teorie di sensibilizzazione centrale del dolore secondo cui la ripetuta stimolazione dolorosa di una parte del corpo produce allodinia.

Per concludere, si può appurare come non esista una teoria unificante che spieghi completamente il complesso fenomeno dell'emicrania. L'emicrania con aura e quella senza aura sembrano essere due malattie distinte, ma non è chiaro il rapporto causa effetto che lega il Sistema Trigemino Vascolare, la CSD, le alterazioni del flusso ematico e l'insorgenza stessa della cefalea. I meccanismi neuronali che sottendono queste alterazioni e le specifiche alterazioni geniche predisponenti all'emicrania non sono ancora conosciute.

Clinica

La crisi emicranica è un fenomeno complesso ed eterogeneo. Può manifestarsi improvvisamente, per esempio al mattino al momento del risveglio, o essere preceduta da sintomi premonitori generici, i cosiddetti *prodromi*, quali irritabilità, depressione, craving per cibi dolci, sbadigli, contrattura paracervicale, scarsa concentrazione. In circa il 30% dei

casi la crisi emicranica può essere preceduta o accompagnata da fenomeni neurologici accessuali, della durata massima di 60 minuti, definita *aura emicranica*. Si tratta per lo più di disturbi visivi, che nei casi più lievi consistono semplicemente in fugaci abbagliamenti della vista o in fosfeni a contorni indecisi, ma che nella loro forma più tipica presentano i caratteri degli scotomi scintillanti: il malato avverte dapprima un punto luminoso che rapidamente si allarga e prende una forma definita, come una linea luminosa, scintillante, spesso a zig-zag, che può estendersi fino a occupare gran parte del campo visivo sotto forma di emianopsia laterale. Le linee sono disposte come le merlature dei castelli e chiamate quindi “spettri delle fortificazioni” o “teicopsia”.

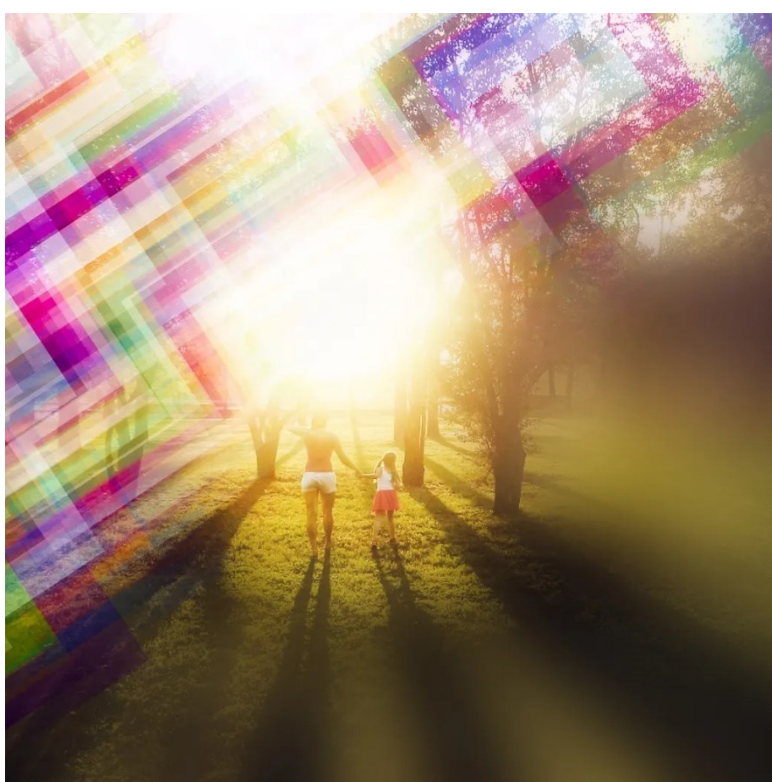


Figura 1 Teicopsia – scotoma scintillante [35]

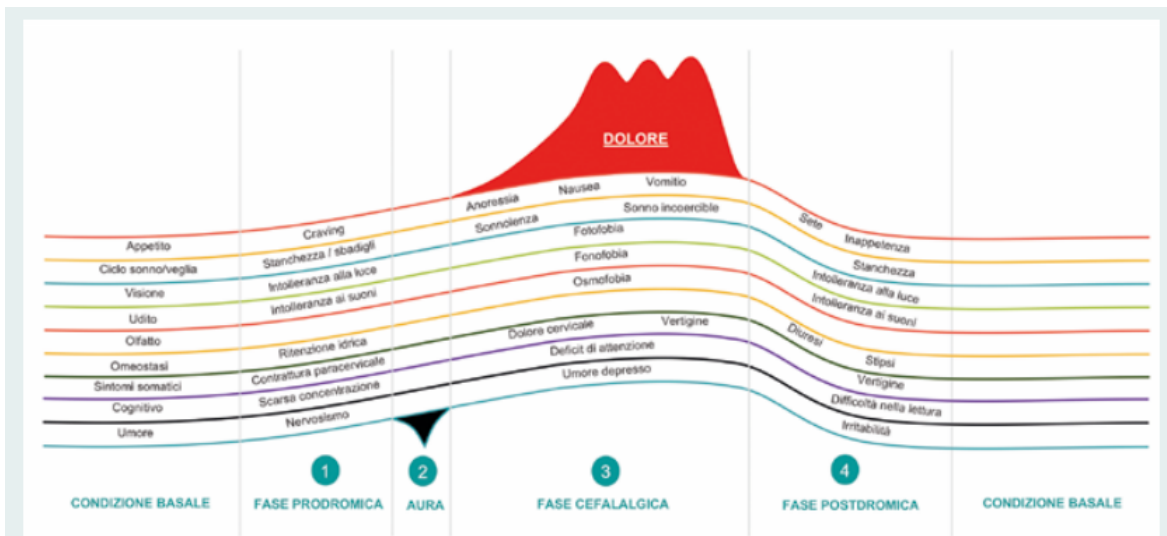
Altre volte, l’aura può manifestarsi con parestesie all’emifaccia e all’arto superiore omolaterale, disturbi del linguaggio (afasia recettiva o espressiva), emiparesi. Se la debolezza o la parestesia si diffonde da una parte all’altra del corpo, o se ad un sintomo neurologico ne segue un altro, questo deve verificarsi in modo relativamente lento, cioè in un periodo di minuti e non in secondi, come durante una crisi epilettica (in tabella sono elencati i principali parametri differenziali tra aura visiva emicranica e aura visiva epilettica), né simultaneamente, come accade durante un attacco ischemico transitorio). [36]

Aura visiva emicranica	Aura visiva epilettica
Durata > 4 minuti	Durata < 4 minuti
Interessa centralmente il campo visivo	Predilige gli emicampi visivi
Le allucinazioni sono in bianco e nere, a zig-zag e tendono ad allargarsi	Le allucinazioni sono colorate, brillanti, iridescenti e si muovono in senso orizzontale

Tabella 3 Confronto Aura Visiva

Le alterazioni visive o gli altri sintomi neurologici perdurano per un periodo di durata inferiore ai 30 minuti. I precisi criteri diagnostici vengono riportati nel capitolo seguente, in linea con la classificazione IHS. Se si protraggono per un periodo di tempo più lungo, vengono definite “aura atipica”.

A questi sintomi fa seguito la *fase cefalalgica* vera e propria, caratterizzata da cefalea pulsante inizialmente unilaterale (di solito, ma non sempre, nello stesso lato in cui erano comparsi i disturbi neurologici focali) che poi si diffonde a tutta la testa, accompagnata da nausea, vomito, fonofobia e fotofobia. Questa è sicuramente la fase saliente dell’attacco emicranico. Il dolore è definibile all’inizio come tensione dolorosa, poi diviene progressivamente più intenso sino ad essere “insopportabile”. Infatti, per definizione, gli attacchi sono sempre invalidanti e la severità della patologia non si basa tanto sull’intensità dei sintomi, quanto sulla frequenza degli attacchi. Durante la crisi si presenta una specifica ipersensibilità sensoriale: il più piccolo rumore, la luce, gli odori, talora piccoli movimenti esacerbano il dolore. Se possibile, il paziente rimane a letto, immobile e al buio. Il viso è di solito pallido, madido di sudore freddo con le pupille dilatate; l’occhio del lato emicranico può essere lacrimante e arrossato. Il vomito può essere spontaneo e ripetuto e recare un certo sollievo al malato, il quale talvolta lo provoca volontariamente. Dopo alcune ore, segue la fase *postdromica*: caratterizzata da sintomatologia non dolorosa, anche di lunga durata. La fase postdromica è stata descritta nell’80% dei pazienti emicranici e può essere francamente disabilitante, prolungando l’incapacità del paziente a riprendere le normali attività anche dopo il termine del dolore. I sintomi più caratteristici di questa fase sono: inappetenza, stipsi, poliuria, vertigini, difficoltà alla lettura, irritabilità.



Note:

- 1 **FASE PRODROMICA:** comparsa di sintomatologia non dolorosa che precede l'attacco emicranico in un periodo di tempo variabile (da alcune ore ad alcuni giorni). La sintomatologia presente durante la fase prodromica può esaurirsi o continuare durante le successive fasi del ciclo emicranico.
- 2 **AURA EMICRANICA:** presente in circa il 30 per cento dei pazienti emicranici. Secondo l'ICHD-III, l'aura emicranica è caratterizzata dalla presenza di uno o più dei seguenti sintomi, di durata compresa tra 5 e 60 minuti, e sempre completamente reversibili: visivi, sensitivi, parola/linguaggio, motori, sintomi del tronco encefalo, sintomi retinici.
- 3 **FASE CEFALALGICA:** la fase saliente dell'attacco emicranico. Il dolore, tipicamente di durata compresa tra le 4 e le 72 ore, può presentare le seguenti caratteristiche (almeno due di queste per porre diagnosi secondo ICHD-II): unilaterale, pulsante, intensità moderata/severa, aggravata dall'attività fisica. Al dolore emicranico si associano nausea, vomito, fotofobia e fonofobia.
- 4 **FASE POSTDROMICA:** segue la fase cefalalgica ed è caratterizzata da sintomatologia non dolorosa, anche di lunga durata. La fase postdromica è stata descritta nell'80 per cento dei pazienti emicranici e può essere francamente disabilitante, prolungando l'incapacità del paziente a riprendere le normali attività anche dopo il termine del dolore. La sintomatologia può insorgere al termine dell'attacco di dolore, oppure essere già presente nelle fasi precedenti del ciclo emicranico e qui proseguire.

Figura 2 Emicrania con aura [37]

Diagnosi

La diagnosi di emicrania si basa sulla transitorietà dell'accesso doloroso, sulla presenza di ereditarietà per la malattia, sulla negatività dell'esame neurologico ed, eventualmente, neuroradiologico. La classificazione dell'IHS ha previsto dei criteri molto precisi per la diagnosi di emicrania senza aura e con aura. Bisogna sempre escludere la possibilità che si tratti di una cefalea secondaria (sintomatica di malattie endocraniche quali aneurismi, tumori, etc.). In età senile è importante una diagnosi differenziale con l'arterite gigantocellulare di Horton, una vasculite che interessa i grandi vasi, prevalentemente l'arteria temporale superficiale, spesso associata a polimialgia reumatica. Oltre alla cefalea

sono presenti disturbi visivi, anoressia, febbre, forte aumento dell'indice di sedimentazione eritrocitaria (VES). La risposta alla terapia steroidea è generalmente buona. Se non viene instaurata precocemente una terapia immunosoppressiva, il paziente è a rischio di danni neurologici permanenti quali cecità e ictus.

Criteri diagnostici dell'emicrania senza aura (secondo la IHS):

- 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;4}
- C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - 1. localizzazione unilaterale^{5;6}
 - 2. dolore di tipo pulsante⁷
 - 3. dolore con intensità media o forte
 - 4. che limiti le attività fisiche di routine (per es. camminare, salire le scale)
- D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:
 - 5. presenza di nausea e/o vomito
 - 6. presenza di fotofobia e fonofobia⁸
- E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3

Note:

- 1. Uno o più attacchi emicranici possono non essere facilmente distinti da episodi di cefalea simil-emicranica sintomatica. Inoltre, la natura di un singolo attacco o di pochi attacchi può essere difficile da comprendere. Pertanto, è richiesta la presenza di almeno 5 attacchi. Nel caso in cui siano soddisfatti i criteri per emicrania senza aura, ma siano presenti meno di 5 attacchi, la cefalea andrà codificata come probabile emicrania senza aura (codice 1.5).
- 2. Se il paziente si addormenta durante l'attacco e si risveglia senza cefalea, la durata dell'attacco deve essere calcolata fino al momento del risveglio.
- 3. Nei bambini e negli adolescenti (minori di 18 anni) gli attacchi possono durare 2-72 ore (non vi sono evidenze relative a durata inferiore alle 2 ore di attacchi non trattati ed i dati a proposito di tali attacchi necessitano di conferme mediante studi prospettici con l'utilizzo di un diario della cefalea).
- 4. Quando gli attacchi si presentano con una frequenza ≥ 15 giorni/mese per >3 mesi si parla di emicrania cronica (codice 1.3).
- 5. La cefalea emicranica nei bambini è generalmente bilaterale; la caratteristica unilateralità si manifesta nell'adolescenza o all'inizio dell'età adulta.
- 6. La cefalea emicranica ha generalmente localizzazione fronto-temporale. Il dolore occipitale, unilaterale o bilaterale è raro nel bambino e necessita pertanto di particolare cautela diagnostica, essendo tale localizzazione frequentemente attribuibile a patologia endocranica.
- 7. Con l'aggettivo pulsante si intende un dolore martellante o che segue il ritmo cardiaco.
- 8. Nei bambini la presenza di fotofobia e fonofobia può essere dedotta dal comportamento durante l'attacco. [38]

Criteri diagnostici dell'emicrania con aura (secondo la IHS):

- 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. Presenza di almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - 1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in ≥ 5 minuti e/o due o più sintomi si susseguono in successione (≥ 5 minuti)
 - 2. ogni singolo sintomo dura ≥ 5 minuti e ≤ 60 minuti
 - 3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale
 - 4. l'aura è accompagnata, o seguita entro 60 minuti, da cefalea
- D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3 ed è stato escluso un attacco ischemico transitorio.

Note:

- 1. Qualora, ad esempio, si presentino tre sintomi durante un'aura, la durata massima accettabile è di 3x60 minuti. I sintomi motori possono durare fino a 72 ore.
- 2. L'afasia è da considerarsi sintomo unilaterale, mentre la disartria può esserlo o no.

Criteri diagnostici dell'emicrania con aura tipica (codice 1.2.1)

- A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B e C
- B. Aura caratterizzata da sintomi visivi, sensitivi e/o della parola/linguaggio, ognuno completamente reversibile, in assenza di sintomi motori, del tronco o retinici.
- C. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche:
 - 1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in > 5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione
 - 2. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti
 - 3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale
 - 4. l'aura è accompagnata o seguita, entro 60 minuti, da cefalea
- D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3 ed è stato escluso un attacco ischemico transitorio.

Aura tipica con cefalea (codice 1.2.1.1)

Criteri diagnostici:

- A. Soddisfa i criteri per 1.2.1 Emicrania con aura tipica
- B. La cefalea, con o senza caratteristiche di emicrania, accompagna o segue l'aura entro 60 minuti.

Aura tipica senza cefalea (codice 1.2.1.2)

Criteri diagnostici:

- A. Soddisfa i criteri per 1.2.1 Eemicrania con aura tipica
- B. Assenza di cefalea durante o dopo l'aura entro 60 minuti.

Emicrania con aura troncoencefalica (codice 1.2.2)

Criteri diagnostici:

- A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B-D
- B. Aura caratterizzata da sintomi visivi, sensitivi e/o della parola/linguaggio, ognuno completamente reversibile, in assenza di sintomi motori¹ o retinici
- C. Almeno due dei seguenti sintomi del tronco encefalo:
 - 1. disartria
 - 2. vertigini
 - 3. acufeni
 - 4. ipoacusia
 - 5. diplopia
 - 6. atassia
 - 7. ridotto livello di coscienza
- D. Almeno due delle quattro seguenti caratteristiche:
 - 1. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in >5 minuti e/o due o più sintomi si verificano in successione
 - 2. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti
 - 3. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale
 - 4. l'aura è accompagnata, o seguita entro 60 minuti, da cefalea
- E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3; è esclusa la diagnosi di attacco ischemico transitorio.

Note:

In presenza di sintomi motori, codificare come *emicrania emiplegica*.

Emicrania retinica (codice 1.2.4)

Criteri diagnostici:

- A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B e C
- B. Aura caratterizzata da sintomi visivi monoculari positivi e/o negativi completamente reversibili (fosfeni, scotomi, cecità) confermati durante un attacco da uno o entrambi i seguenti:
 - 1. esame clinico del campo visivo
 - 2. disegno del paziente (adeguatamente addestrato) di un difetto di campo monoculare
- C. Almeno due delle tre seguenti caratteristiche:
 - 1. l'aura si sviluppa gradualmente in >5 minuti

2. i sintomi dell'aura durano 5-60 minuti
 3. l'aura è accompagnata o seguita, entro 60 minuti, da cefa
- D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3; sono state escluse tutte le possibili altre cause di amaurosis fugax.

1.1.4. Emicrania resistente e refrattaria

L'emicrania resistente e quella refrattaria si basano su specifici criteri di fallimento terapeutico (comprendendo sia la mancanza di efficacia che di tollerabilità) e, di conseguenza, di gestione dei sintomi.

La differenza tra le due è che per emicrania resistente si intende la contemporanea presenza di: fallimento di almeno 3 classi di farmaci usati nella prevenzione dell'emicrania e presenza di almeno 8 giorni di cefalea debilitante al mese per almeno 3 mesi consecutivi senza miglioramento. L'emicrania refrattaria è definita invece dalla contemporanea presenza di: non solo fallimento di 3 classi farmacologiche, ma di tutte le terapie preventive disponibili per la terapia preventiva dell'emicrania; presenza di almeno 8 giorni di cefalea debilitante al mese per almeno 6 mesi consecutivi. [39]

Storia naturale

L'evoluzione naturale dell'emicrania è un aspetto poco indagato e scarsamente seguito nella storia del paziente cefalalgico. Sembrerebbe che la manifestazione emicranica si modifichi nel corso della vita. Nel bambino/adolescente i precursori e gli eventuali episodi emicranici sono aspecifici, hanno breve durata, mancano frequentemente di sintomi di accompagnamento tipici, tendono a recedere con il sonno e sono destinati a modificarsi con l'età, dimostrando una certa "instabilità" delle manifestazioni emicraniche. Nel giovane adulto e per i decenni successivi gli episodi assumono invece un andamento tipico: nell'esordio e nell'evoluzione del singolo attacco (durata, sintomi di accompagnamento); nella periodicità (nelle donne modulata frequentemente dai ritmi ormonali); nella stabilità nel corso degli anni. Infine, nell'età presenile sopraggiungono, prima le modificazioni legate al declino dei ritmi ormonali e, successivamente, quelle correlate alla capacità cognitiva di sofisticazione del dolore acuto; infatti quest'ultimo viene sostituito da un dolore continuo, cronico e poco sofisticato. In queste fasce d'età, patologie concomitanti e trattamenti farmacologici possono interferire con l'andamento della sintomatologia emicranica.

In letteratura, i dati attualmente disponibili suggeriscono due tendenze apparentemente contraddittorie nella storia naturale dell'emicrania. Da un lato la prevalenza dell'emicrania diminuisce con l'età. Dall'altro, in alcuni individui, l'emicrania progredisce in cefalea cronica quotidiana. Uno studio condotto da Bigal, Liberman e Lipton ha mostrato come in età avanzata, l'emicrania probabile era più diffusa dell'emicrania. Tra quelli con emicrania, la prevalenza del dolore unilaterale e pulsante aveva un picco nelle età intermedie e si riduceva in seguito. La prevalenza della fotofobia e della fonofobia correlata agli attacchi diminuiva con l'età, mentre quella dell'aura aumentava. In conclusione, è emerso che il profilo dell'emicrania cambia nel corso della vita e suggerisce tre profili non esclusivi. In molti, l'emicrania si risolve. In alcuni pazienti con emicrania, gli attacchi diventano meno tipici, assomigliando a un'emicrania probabile anziché a un'emicrania completa. In alcuni, l'emicrania progredisce. [40]

Ricordando infine che l'emicrania, come altri tipi di dolore, va incontro a fenomeni di allodinia, sensibilizzazione periferica e centrale. È pertanto necessario che il paziente sia adeguatamente addestrato a verificare con il diario mensile i cambiamenti di frequenza, la mancata o diminuita risposta ai farmaci nel singolo episodio e ad evitare l'uso eccessivo di farmaci antidolorifici che possono portare ad una forma secondaria di cefalea. [41] , [13]

TERAPIA

Una premessa necessaria per il successo della terapia antiemicranica è che il paziente venga adeguatamente informato sulla natura della patologia, sulla necessità di annotare su apposito diario la frequenza, l'intensità, la durata delle crisi, gli eventuali fattori scatenanti e le caratteristiche dell'aura. La terapia dell'emicrania si basa su tre capisaldi:

1. Le norme comportamentali
2. La terapia dell'attacco emicranico
3. La terapia di profilassi

Il paziente emicranico dovrebbe, innanzitutto, programmare una vita regolare evitando alterazioni dei cicli del sonno, consumare regolarmente i pasti, evitando eventuali fattori alimentari scatenanti l'attacco ed effettuare attività fisica regolare.

Nella scelta del farmaco vanno tenute presenti sia le caratteristiche del paziente (età, stile di vita, coesistenza di altre patologie, ecc.) sia quelle delle crisi emicraniche (durata, intensità, coesistenza di nausea e vomito). Viene consigliato nella scelta del farmaco antiemicranico un approccio cosiddetto stratificato: se il paziente presenta attacchi di intensità media.

La terapia dell'attacco emicranico

Per il trattamento acuto dell'emicrania sono disponibili attualmente numerose opzioni terapeutiche riconducibili a due categorie: gli antiemicranici specifici e quelli non specifici. Indipendentemente dal tipo di farmaco scelto, le indicazioni sono di assumere la terapia per la crisi emicranica il più precocemente possibile e a dosi adeguate, ricorrere a vie di somministrazione alternative (rettale o parenterale) se vi sono sintomi di accompagnamento come nausea e vomito e preferire formulazioni contenenti un solo principio attivo. Inoltre, è importante monitorare l'andamento della cefalea e il consumo mensile di sintomatici mediante compilazione di un diario, al fine di evitare la cronicizzazione del dolore e lo sviluppo della cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici.

Antiemicranici non specifici

Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) e il paracetamolo sono attualmente i farmaci non specifici di prima scelta per il trattamento sintomatico degli attacchi emicranici di intensità lieve o moderata, oltre che in caso di controindicazioni o inefficacia dei triptani. [42]

I FANS inibiscono l'attività delle ciclo-ossigenasi 1 (COX-1) e 2 (COX-2) e, quindi, la sintesi delle prostaglandine e dei trombossani, esercitando un effetto antinfiammatorio aspecifico. I dati più consistenti di efficacia sono attualmente disponibili per acido acetilsalicilico, salicilato di lisina, naprossene sodico, ibuprofene, diclofenac sodico e potassico, metamizolo e ketorolac. Gli studi di comparazione tra i vari FANS sono piuttosto limitati e non consentono di trarre conclusioni definitive sulla superiorità di un farmaco della classe. Tra gli eventi avversi più frequenti vi sono i sintomi gastrointestinali (gastralgia, nausea, vomito, gastrite erosiva, raramente ulcera gastrica e duodenale), rash cutanei e reazioni orticarioidi, crisi asmatiche, reazioni di tipo anafilattico (rare). I FANS sono controindicati in caso, oltre che di ipersensibilità nota, di diatesi emorragica e patologie della coagulazione, gastrite, ulcera gastrica o duodenale, insufficienza epatica o renale grave, scompenso cardiaco, gravidanza.

Gli antiemetici vengono utilizzati come adiuvanti della terapia antiemicranica dell'attacco, quando presenti nausea e vomito. Inoltre, accelerando lo svuotamento gastrico, possono favorire l'assorbimento e, quindi, l'efficacia degli antiemicranici assunti per via orale. Gli antiemetici possono causare sonnolenza, meno frequentemente effetti extrapiramidali, e potenziare l'effetto di altri farmaci come i sedativi, gli anticolinergici e gli antipsicotici. [43]

Antiemicranici specifici

Fanno parte di questo gruppo: i vecchi ergot-derivati (oggi abbandonati a causa dei loro effetti collaterali), i triptani e i recentissimi gepanti e ditani. [44]

I triptani

I **triptani** sono agonisti selettivi dei recettori 5-HT_{1B/1D} (sebbene una minima azione sulla componente 1F del recettore non sia da escludere nel loro meccanismo di azione) che agirebbero bloccando la depolarizzazione delle fibre sensitive trigeminali, inibendo la trasmissione a livello dei neuroni di secondo ordine del complesso trigemino-vascolare e il rilascio di neuropeptidi, e infine determinando una vasocostrizione intracranica. [45]

I diversi triptani hanno dimostrato efficacia sia sul dolore che sui sintomi associati e tale effetto tende a mantenersi nel trattamento a lungo termine di un numero elevato di crisi (assenza di tachifilassi). [46]

Essi presentano tra loro alcune differenze relative alla rapidità di azione e alla durata della stessa, ma nel complesso l'efficacia risulta sovrapponibile. Dopo il sumatriptan, capostipite della classe, ne sono stati sviluppati altri (triptani di seconda generazione): zolmitriptan, rizatriptan, eletriptan, almotriptan, frovatriptan e naratriptan (questo ultimo non disponibile in Italia).

ANTIEMICRANICI SPECIFICI		ANTIEMICRANICI NON SPECIFICI	
TRIPTANI		ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)	
SUMATRIPTAN	6 mg sc 50-100 mg os 25 mg rettale 10-20 mg spray nasale	Acido acetilsalicilico	500-1.000mg os, im, ev
		Acetilsalicilato di lisina	500-1.000 mg os, ev
		Diclofenac	75-100 mg os, im
		Ibuprofene	400-1.200 mg os, 200 mg rettale
		Ketoprofene	50 mg os, rettale 100 mg im
ALMOTRIPTAN	12,5 mg os	Naprossene sodico	550-1.100 mg os, rettale
ELETRIPTAN	20-40 mg os	Ketorolac	30-60 im, ev
RIZATRIPTAN	10 mg os		
ZOLMITRIPTAN	2,5 mg os		
FROVATRIPTAN	2,5 mg os		
ERGOT-DERIVATI		ALTRI ANALGESICI	
ERGOTAMINA	1-2 mg os 0,5-2 mg rettale 0,25 mg im	Paracetamolo	500-1.000 os, rettale
		ANTIEMETICI	
		Metoclopramide	10 mg os, im, rettale
		Domperidone	10 mg os

Figura 3 Tabella Farmaci [37]

Tra gli effetti collaterali, lievi e transitori, vi sono sensazione di calore e di costrizione toracica e al collo, vertigini, parestesie, sonnolenza, tachicardia, aumento pressorio. [47] Frequente e comune tra tutte le classi di triptani è la possibilità di recidiva del dolore entro le 24 ore, che fortunatamente spesso si risolve con una seconda dose di triptano, a cui si può ricorrere dopo un intervallo di almeno due ore dalla prima, o di un FANS. L'assunzione mensile elevata di triptani favorisce lo sviluppo della cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici per cui cautela va tenuta in quei pazienti con tendenza al loro utilizzo frequente (>8 dosi al mese). A causa della loro azione vasocostrittiva, i triptani sono controindicati nella malattia coronarica nota, in caso di pregressi TIA o stroke, in presenza di vasculopatia periferica, di ipertensione arteriosa non controllata, e altri importanti fattori di rischio

vascolare; inoltre, i triptani sono da evitare in gravidanza e nei casi di aura prolungata, nell'emicrania emiplegica e nell'emicrania basilare. La terapia viene assunta normalmente per via orale; in casi particolari può essere impiegata anche la formulazione sottocute, che normalmente è riservata alla terapia di altre forme di cefalea (cefalea a grappolo). [47]

Nuovi farmaci dell'attacco emicranico

Il neurotrasmettitore CGRP, come già accennato nel paragrafo “fisiopatologia”, sembra essere uno dei principali attori nella genesi dell'emicrania. [48]

Dal punto di vista anatomico, il CGRP è ampiamente espresso a livello delle afferenze trigeminali, mentre i recettori del CGRP (CGRPR) si trovano sui neuroni A- δ dei gangli del trigemino.

L'identificazione di questo peptide come potente vasodilatatore avvenne già negli anni '80 e gli studi clinici che gli conferiscono un ruolo chiave nella fisiopatologia dell'emicrania sono dei primi anni '90.

In particolare, in uno studio condotto sia sull'uomo che sui gatti, il ganglio del trigemino è stato attivato, nell'uomo mediante termocoagulazione nell'ambito del trattamento della nevralgia del trigemino e nel gatto mediante stimolazione elettrica. Sono stati prelevati poi campioni di sangue dalla vena giugulare esterna per la stima dei livelli plasmatici della sostanza P e del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP). In quei pazienti per i quali al momento della termocoagulazione si notava un arrossamento vi erano marcati aumenti dei livelli locali (cranici) di entrambi i peptidi. Tuttavia, nei pazienti non arrossati non sono state osservate variazioni nei livelli di peptidi. Esperimenti paralleli nel gatto hanno rivelato che i livelli di sostanza P-like e CGRP-like erano aumentati durante la stimolazione elettrica del ganglio del trigemino. [49]

Si è visto che la stimolazione di tali gangli nei modelli animali porta al rilascio di CGRP ed alla conseguente infiammazione neurogena, con dilatazione dei vasi meningei, aumento della permeabilità vascolare e degranulazione dei mastociti. [50]

Inoltre, l'infusione di CGRP può causare cefalea con caratteristiche emicraniche nei pazienti affetti da emicrania. [51] , [52]

Ciò ha fornito nuove informazioni sul ruolo presunto dei peptidi nella fisiopatologia dell'emicrania e della cefalea a grappolo e suggerisce nuove aree di possibile intervento terapeutico. Le successive ricerche precliniche e cliniche hanno condotto alla creazione dei farmaci bloccanti il CGRP: gli anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP o il suo recettore e gli antagonisti recettoriali, i cosiddetti gepanti. [53]

I gepanti rappresentano per il trattamento acuto dell'emicrania una possibile alternativa ai triptani per quel 25-35% dei pazienti emicranici per cui sono controindicati o inefficaci. Questi nuovi farmaci non sono altro che piccole molecole che competono con il CGRP endogeno a livello dei recettori specifici. I gepanti di prima generazione, **olcegepant**, **telcagepant**, BI44370TA e MK-3207 avevano dimostrato qualche anno fa una buona efficacia ma il loro sviluppo era stato scoraggiato da un profilo di sicurezza poco favorevole o dalla necessità di somministrazione per via endovenosa. [54] , [55]

Più recentemente, **ubrogepant** (MK-1602) e **rimegepant** sono stati oggetto di valutazione nel trattamento sintomatico dell'emicrania. La sicurezza e l'efficacia di ubrogepant, distinto chimicamente dal telcagepant e dal MK-3207, a differenti dosaggi (1 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg), sono state esplorate in uno studio di fase IIb, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e condotto verso placebo. [56]

Il dosaggio di 100 mg si è dimostrato più efficace rispetto al placebo, seguito dal dosaggio di 50 mg e di 25 mg. Anche gli effetti collaterali si sono rivelati simili tra i gruppi di ubrogepant e quello del placebo; i più comuni sono stati secchezza della bocca, nausea, astenia, vertigini e sonnolenza; assente, invece, l'aumento delle transaminasi, riscontrato nel trattamento con i primi gepanti. Sulla base di questi promettenti risultati, nel dicembre 2019 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato ubrogepant per il trattamento acuto dell'emicrania con e senza aura. [57]

Tre studi recenti di fase III hanno confermato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di rimegepant 75 mg per via orale. [58] , [59] , [60] Nel febbraio 2020, la FDA ha approvato rimegepant per il trattamento acuto dell'emicrania. [61]

Esistono anche i **ditani** (agonisti serotoninergici dei recettori 5-HT_{1F}) che, a differenza dei triptani, sono molecole con un'elevata affinità per la subunità 1F del recettore della

serotonina e svolgono, quindi, un'azione antiemigranica in assenza dell'effetto vasocostrittore. [62]

Il farmaco più studiato è il Lasmiditan che ad ottobre 2019 è stato approvato dalla FDA per il trattamento acuto dell'emigrania. [63]

La terapia di profilassi

La decisione di intraprendere una terapia di profilassi per l'emigrania dipende dalla frequenza e dalla gravità degli attacchi, nonché dalla disabilità da essi arrecata.

Generalmente l'indicazione a iniziare una terapia di profilassi è rappresentata dalla presenza di almeno due attacchi di emigrania al mese, o di emigrania per 4 o più giorni al mese, con scarsa o nulla risposta alla terapia sintomatica. Gli obiettivi principali di una terapia preventiva sono quelli di ridurre di almeno il 50 per cento la frequenza e l'intensità degli attacchi, aumentare la risposta dei farmaci sintomatici, ridurre il rischio di uso eccessivo, evenienza che conduce spesso alla cronicizzazione dell'emigrania, e infine migliorare la qualità di vita del paziente. La terapia va poi proseguita per almeno 2-3 mesi al fine di verificarne l'efficacia. Spesso il beneficio non si mantiene nel tempo per cui potrebbe essere necessario un altro ciclo di cura. Anche nel caso della terapia preventiva riconosciamo due grosse sotto-categorie di farmaci: quelli specifici, selettivamente sviluppati per l'emigrania, e quelli aspecifici, sviluppati per altre patologie e in seguito dimostratisi efficaci anche in questo tipo di cefalea.

Tra i farmaci preventivi aspecifici orali vengono utilizzati beta-bloccanti, calcio-antagonisti, antagonisti della serotonina, antidepressivi e antiepilettici, di cui, tuttavia, gli esatti meccanismi di azione non sono ancora del tutto conosciuti. [64]

A questi si aggiunge la tossina botulinica che è stata negli anni più recenti approvata per il trattamento dell'emigrania cronica.

Betabloccanti

Rappresentano ad oggi i farmaci di prima scelta anche se non tutti sono indicati nella profilassi dell'emigrania: quelli che si sono dimostrati efficaci sono il propranololo (,

iniziando alla dose di 10-20 mg due o tre volte al giorno ed aumentando la dose gradualmente fino a 240 mg al giorno), l'atenololo (da 40 a 160 mg/die), il metoprololo (da 100 a 200 mg/die), e il nadololo (da 40 a 240 mg/die). [65]

La terapia deve essere iniziata a basse dosi e aumentata progressivamente, se necessario. Utile ridurre gradualmente le dosi per evitare una cefalea da rebound con un aumento della frequenza degli attacchi e la comparsa di segni adrenergici (aumento della pressione arteriosa e tachicardia). Gli eventi avversi consistono prevalentemente in astenia, riduzione del tono dell'umore, incubi notturni, bradicardia, ipotensione ortostatica, impotenza, allucinazioni, incremento ponderale. I beta-bloccanti sono controindicati in pazienti con asma bronchiale, diabete mellito, cardiopatia congestizia, malattie vascolari periferiche, depressione e sindrome di Raynaud.

Calcio-antagonisti

Il farmaco calcio-antagonista di prima scelta per il quale esistono maggiori evidenze di efficacia è la flunarizina (5 mg/die). [66] La cinnarizina ha una buona azione antiemicranica anche se vi sono pochi studi a riguardo. [67]

L'effetto terapeutico di questi farmaci si instaura in maniera graduale e può essere raggiunto dopo alcuni mesi di trattamento. Sono particolarmente indicati in presenza di ansia e di insonnia. Tra gli eventi avversi vi sono sonnolenza, incremento ponderale, deflessione dell'umore e sintomi extrapiramidali nel trattamento a lungo termine e più frequentemente negli anziani. Tali farmaci sono controindicati in presenza di depressione in atto o pregressa, malattia di Parkinson o altri disturbi extrapiramidali, obesità, gravidanza e allattamento.

Antidepressivi triciclici e inibitori specifici della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SSRI e SNRI)

Tra gli antidepressivi triciclici, l'amitriptilina è il farmaco di prima scelta, in particolare in presenza di ansia o di depressione o se concomita una cefalea di tipo tensivo. [68]

Tra gli eventi avversi, i più frequenti sono quelli antimuscarinici, quali secchezza della mucosa orale, stipsi e sedazione, ma anche aumento ponderale e meno frequentemente si verificano ipotensione ortostatica e impotenza. Il farmaco è controindicato in presenza di aritmie cardiache, ipertrofia prostatica, glaucoma, epilessia.

Antiepilettici

Di questa classe farmacologica, il valproato di sodio (250 mg preso 3 o 4 volte al giorno) e il topiramato (50 mg due volte al giorno) sono i farmaci di prima scelta, indicati soprattutto in caso di cefalea a elevata frequenza o cronica, con o senza abuso di sintomatici, e se presente in anamnesi epilessia. Il valproato di sodio è controindicato in pazienti che assumono terapia anticoagulante, in presenza di epatopatie e policistosi ovarica. Va inoltre evitato nelle donne in età fertile che non stiano utilizzando metodi di contraccezione per il rischio di danni o malformazioni al feto. Gli effetti collaterali principali sono nausea, alopecia, tremori e aumento di peso. Il topiramato, invece, ha come effetti collaterali più frequenti le parestesie distali, i disturbi cognitivi, la sedazione, la perdita di peso e i calcoli renali; possibili anche disturbi del visus e glaucoma ad angolo chiuso. La lamotrigina è invece risultata efficace nel trattamento dell'emicrania con aura a elevata frequenza di crisi.

Tossina botulinica

L'introduzione della tossina botulinica di tipo A ha notevolmente migliorato il trattamento dell'emicrania cronica grazie al suo favorevole profilo di tollerabilità e la sua elevata percentuale di risposta nei trial clinici. [69]

Nella pratica clinica, la tossina botulinica di tipo A viene somministrata secondo un protocollo di iniezione standardizzato (con dosi variabili da 155 a 195 UI per seduta erogate in 31-39 siti specifici della testa e del collo), ogni tre mesi e in ambito ospedaliero. Tuttavia, circa un terzo dei pazienti non risponde al trattamento.

Le norme comportamentali

I medici di base possono aiutare i pazienti con emicrania a modificare i loro fattori scatenanti e quindi mitigare la gravità e la frequenza dei loro sintomi, offrendo consulenza sulla modifica dello stile di vita basata sull'acronimo SEEDS (sleep, exercise, eat, diary, stress. In italiano: sonno, esercizio fisico, alimentazione, diario e stress).

Sonno: raccomandazioni standard sull'igiene del sonno per massimizzare la quantità e la qualità del sonno.

Esercizio fisico : da 30 a 60 minuti da 3 a 5 volte a settimana.

Alimentazione: pasti sani e regolari, idratazione adeguata e assunzione di caffeina bassa o stabile.

Diario: stabilire un modello di base, valutare la risposta al trattamento e monitorare l'analgesia per migliorare l'accuratezza della diagnosi di emicrania.

Stress: terapia cognitivo-comportamentale, mindfulness, tecniche di rilassamento, biofeedback e agopuntura per ridurre al minimo l'ansia. [70]

Nuovi farmaci della terapia profilattica

Tra i gepanti, di cui si è abbondantemente discusso nel paragrafo dei nuovi farmaci per l'attacco emicranico acuto, ne ricordo uno in particolare per la terapia profilattica: l'**atogepant**. Uno studio di fase II/III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato (NCT02848326), ne ha valutato la sicurezza e la tollerabilità a differenti dosaggi mono o bi-giornalieri nella profilassi dell'emicrania episodica [71] con risultati incoraggianti sia in termini di efficacia che di tollerabilità (tra gli eventi avversi riferiti i più comuni riportati sono nausea, astenia, stipsi, nasofaringiti e infezioni urinarie), in assenza di epatotossicità. Tre studi di fase III sono attualmente in corso per la valutazione della molecola nel trattamento preventivo dell'emicrania episodica e cronica.

Nel frattempo, l'interesse della ricerca si è concentrato sugli **anticorpi monoclonali (mAb)** che bloccano la via del CGRP.

Si tratta di molecole derivate principalmente o interamente da cellule umane, progettate per bloccare il recettore del peptide correlato al gene della calcitonina o il CGRP stesso, impedendo, quindi, l'innescò della crisi emicranica. Attualmente sono disponibili quattro anticorpi monoclonali: **erenumab**, il primo e unico che agisce bloccando il recettore del CGRP, la cui somministrazione avviene con iniezione sottocutanea ogni 28 giorni; **galcanezumab** e **fremanezumab**, entrambi diretti contro il ligando in modo da impedirne l'interazione con il recettore, anch'essi somministrati per via sottocutanea ogni mese il primo, oppure mensilmente o trimestralmente il secondo. Il quarto anticorpo monoclonale, l'ultimo arrivato in Italia (gennaio 2022) è l'**eptinezumab**, l'unico a somministrazione endovenosa ogni 3 mesi. Il favorevole profilo farmacologico di questi farmaci include la loro lunga emivita e l'assenza di un effetto vasocostrittore o di alterazioni emodinamiche

rilevanti. Grazie al loro elevato peso molecolare questi composti non passano la barriera ematoencefalica, per cui hanno minor eventi avversi correlati al sistema nervoso centrale che comunemente si osservano con le terapie di profilassi attualmente disponibili. La loro eliminazione attraverso la degradazione proteolitica nel sistema endoteliale reticolare non coinvolge il fegato, riducendo così la possibilità di eventi avversi epatici. [72]

Inoltre, la loro via di somministrazione, sottocutanea o intravenosa, a differenti tempistiche (mensile o ogni tre mesi) facilita la compliance al trattamento da parte del paziente rispetto alle terapie orali. Studi di fase II e di fase III, simili tra loro, randomizzati, in doppio cieco, verso placebo, sono stati condotti per esplorare l'efficacia e la sicurezza di questi nuovi farmaci nella prevenzione dell'emicrania episodica e cronica.

	ERENUMAB AMG334	FREMANEZUMAB TEV-48125	GALCANEZUMAB LY2951742	EPTINEZUMAB ALD403
ANTICORPO- IGG	2	2	4	1
TIPO	Umano	Umanizzato	Umanizzato	Umanizzato
TARGET	CLR / RAMP1	CGRP	CGRP	CGRP
EMIVITA (GG)	21	45	25–30	28
DOSAGGI	70 mg o 140 mg s.c. mensilmente	Dose iniziale 675 mg s.c. seguita da 225 mg mensilmente	Dose iniziale 240 mg s.c. seguita da 120 mg mensilmente	300 mg e.v. ogni 3 mesi

Figura 4 Anticorpi monoclonali [37]

Di seguito, verranno esaminate le caratteristiche farmacologiche di questi quattro mAb.

La dispensazione è soggetta a delle restrizioni, come l'essere afflitti da un numero minimo di giorni con emicrania/mese negli ultimi 3 mesi, un certo livello di disabilità legato all'emicrania e la mancata risposta ad almeno 3 classi farmacologiche (+ tossina botulinica tipo A per la forma cronica). [73]

Tutti i mAbs sono somministrati sottocute, con auto-iniettori o con siringhe precaricate, ogni 4 settimane, ogni mese o, addirittura, ogni 3 mesi a seconda della molecola. I mAbs sono indicati per la profilassi dell'emicrania in adulti che hanno almeno quattro giorni di emicrania al mese, quindi indipendentemente dall'essere episodici o cronici. Il galcanezumab è l'unico che necessita di una dose di carico (240 mg), mentre l'erenumab è l'unico per viene venduto in 2 dosaggi (70 e 140mg). Negli studi di fase 2 e 3 sull'emicrania cronica ed episodica, tutti

i mAbs sono associati ad una significativa riduzione dei giorni di emicrania mensile, di giorni con disabilità mensili e del consumo di farmaci sintomatici per il trattamento dell'attacco di emicrania rispetto al placebo. [74] , [75] , [76]

Gli effetti benefici sotto forma di riduzione dei giorni mensili con emicrania sono stati osservati anche a lungo termine (più di 12 mesi). Inoltre, questi effetti benefici sono stati riscontrati anche nei pazienti in cui multipli trattamenti preventivi sono risultati inefficaci o non tollerati. [77]

In studi controllati verso placebo nella prevenzione dell'emicrania, gli eventi avversi riportati nel gruppo erano simili a quelli riportati nel gruppo placebo. [73]

In sostanza, rispetto alle terapie farmacologiche consolidate per il trattamento preventivo dell'emicrania, i mAbs hanno diversi vantaggi. Hanno un'elevata specificità del bersaglio con un potenziale minimo di tossicità fuori bersaglio, sono degradati all'interno del sistema reticoloendoteliale, non si sottopongono al metabolismo epatico o alla clearance renale, e non competono per i siti di legame, di conseguenza, il potenziale di interazione con altri farmaci è minimo. Poiché sono molecole di grandi dimensioni, richiedono la somministrazione parenterale in quanto sono proteine che, se somministrate per via orale, sarebbero catabolizzate dai peptidi nel tratto gastrointestinale. A causa delle loro grandi dimensioni, non attraversano la barriera ematoencefalica in quantità apprezzabili e quindi gli effetti collaterali e la tossicità del sistema nervoso centrale dovrebbero essere minimi. Proprio per questo motivo si suppone che il sito di azione principale dei mAbs sia quello periferico e cioè le terminazioni sensitive del sistema trigemino-vascolare che si sfoccano sulle arteriole meningee. [78] L'effetto modulatorio esercitato a livello periferico potrebbe ripercuotersi positivamente a livello centrale. [79]

La lunga emivita dei mAbs (3-6 settimane) comporta una somministrazione meno frequente (mensile o trimestrale) rispetto ai farmaci preventivi orali che richiedono invariabilmente un dosaggio giornaliero. A differenza dei farmaci preventivi assunti per via orale, i mAbs sono potenziali induttori di immunogenicità, potrebbero stimolare lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti ed indurre reazioni di ipersensibilità del sito di iniezione. Tuttavia, è bene sottolineare come questi mAbs sono stati appositamente progettati per ridurre al minimo l'attivazione del sistema immunitario.

Sono necessari studi ulteriori per comprendere meglio se questo tipo di trattamento possa indurre tachifilassi a lungo termine, se sono egualmente efficaci nell'emicrania con e senza aura, se sono in grado di modificare il decorso della malattia, se a lungo termine siano in grado di indurre anticorpi antifarmaco e se possano indurre una up-regolazione del recettore del CGRP.

SONNO

Uno degli argomenti più affascinanti in campo scientifico riguarda quell'evento che interrompe le quotidiane operazioni e al quale difficilmente l'uomo può sottrarsi: il sonno.

Il sonno, fenomeno misterioso e al contempo riconosciuto come evento profondamente connaturato a ogni forma di vita animale, è un processo indispensabile alla sopravvivenza stessa. Il sonno costituisce uno dei più complessi e dinamici fenomeni di pura origine cerebrale, risultante dalla combinazione o alternanza di molteplici processi attivi, neurofisiologici e neurobiochimici, solo parzialmente definiti. Incerto risulta ancora essere il significato biologico del sonno, cioè la specifica funzione o più probabilmente le funzioni che esso svolge e per cui risulta necessario.

Grazie all'applicazione di tecniche di studio più moderne ed allo sviluppo della medicina del sonno, nel corso degli ultimi decenni molte nozioni sono state acquisite in merito alla sua genesi e natura, alle modalità e ai tempi secondo i quali si svolgono e si susseguono i suoi processi, alle sedi anatomiche e quindi ai sistemi neuronali differenti e sinergici che li sottendono e che sono promotori dell'induzione, approfondimento, mantenimento e interruzione del sonno stesso. Sono stati identificati anche fattori extracerebrali endogeni ed esogeni (luce, molecole ormonali, prodotti del metabolismo cellulare) che sono in grado di influenzare, positivamente o negativamente la genesi o il mantenimento del sonno e sono state definite le conseguenze fisiche, psichiche e sociali dei suoi disturbi.

In uno dei primissimi manoscritti sul sonno, edito nel 1834, il chirurgo scozzese Robert MacNish esordì descrivendo il sonno come uno stato intermedio tra la veglia (stato attivo) e la morte (totale sospensione delle attività). L'idea del sonno come uno stato affine alla morte non era estranea a MacNish: già gli antichi Greci consideravano il dio del sonno (*Hypno*) fratello gemello del dio della morte (*Thanatos*), come descritto da Esiodo nella sua Teogonia (Esiodo, 2004). Per molto tempo il sonno è stato visto come una sorta di periodica "morte reversibile", questo perché la responsività all'ambiente esterno durante questa fase è quasi del tutto assente. L'accostamento dell'attività ipnica alla morte ha rafforzato maggiormente il concetto di sonno come fenomeno passivo. Le ricerche delle scuole di neurofisiologia di Moruzzi in Italia e di Jouvet in Francia hanno profondamente modificato, verso la metà del XX secolo, la precedente concezione del sonno attraverso la dimostrazione che esso non è

affatto un fenomeno passivo, cioè conseguente al venir meno dell'attività elettrica cerebrale propria dello stato di veglia. Al contrario, è il risultato di ben distinti eventi elettrici e biochimici attivi, con effetti sia di tipo eccitatorio che inibitorio, i quali si susseguono, alternandosi, secondo una sequenza temporale altrettanto ben definita. A tali eventi sono sottesi sistemi neuronali discreti, localizzati in aree differenti del sistema nervoso centrale (cosiddetti "centri" del sonno) ma funzionalmente correlati: tali centri generano e modulano, attraverso la loro attività inibitoria o eccitatoria su altri sistemi neuronali corticali, sottocorticali e/o midollari i differenti aspetti neurofisiologici, somatici, neurovegetativi-metabolici che contraddistinguono ciascuna delle differenti fasi, o stadi, in cui si articola il sonno. Su questa base, è possibile operare una prima fondamentale distinzione qualitativa tra sonno REM (associato a movimenti oculari rapidi, Rapid Eye Movements) e sonno non-REM (talora associato a movimenti oculari lenti). Pertanto l'uomo, e con esso la maggiorparte dei mammiferi, trascorre l'esistenza in tre stati completamente differenti: la veglia, il sonno NREM e il sonno REM, ciascuno caratterizzato, come già accennato, da correlati neuroanatomici, neurofisiologici e neurochimici specifici.

Stadi del sonno

L'elettroencefalografia (EEG) è una metodica che permette di misurare le variazioni nel tempo dell'attività bioelettrica cerebrale mediante l'applicazione di elettrodi sulla cute dello scalpo. Questa tecnica, nell'uomo, è totalmente non invasiva; tuttavia, in condizioni neurochirurgiche e/o sperimentali, la registrazione dell'attività bioelettrica cerebrale può avvenire per mezzo di elettrodi applicati direttamente sulla corteccia cerebrale (elettrocorticografia) o con elettrodi di profondità che s'inseriscono all'interno del tessuto cerebrale (stereo-elettroencefalografia).

L'EEG registra l'attività sinaptica sincrona di milioni di neuroni sottostanti gli elettrodi posizionati sul cuoio capelluto secondo uno schema di posizionamento chiamato Sistema Internazionale 10-20.

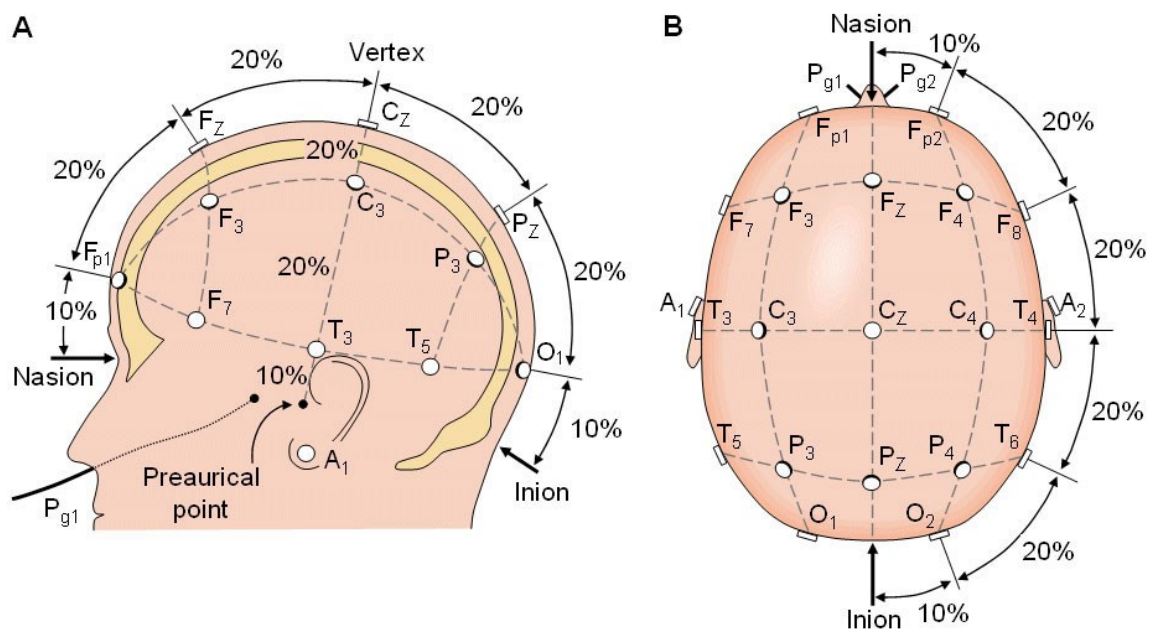


Figura 5 Polissonnografia [111]

Questo sistema descrive l'esatta posizione di ogni elettrodo, consentendo una buona copertura di tutta la superficie encefalica e garantendo che gli elettrodi siano sempre posizionati sopra le stesse aree. Vengono misurate delle linee, utilizzando come punto di partenza precise localizzazioni anatomiche: nasion, inion e punto preauricolare. Queste linee disegnano una rete sulla superficie del cranio, ai cui punti di intersezione sono posizionati gli elettrodi. La distanza tra un elettrodo e l'altro è sempre il 10% o il 20% della lunghezza totale della linea variabile rispetto al soggetto. Ogni posizione di un elettrodo viene denominata usando una lettera e un numero o talora una seconda lettera. La lettera prende il nome dal lobo cerebrale sottostante (Fp = frontopolare, F = frontale, T = temporale, P = parietale, O = occipitale). Il numero è pari (2, 4, 6, 8) per il lato destro e dispari (1, 3, 5, 7) per il sinistro, con i valori più bassi in posizione mediale. La posizione sulla linea mediana interemisferica è indicata con la lettera z. La linea trasversa T4-C4-Cz-C3-T3 (risultante delle precedenti) viene denominata montaggio. Infine, con A1 (sinistra) e A2 (destra) vengono indicate delle regioni elettricamente neutre di riferimento (lobo auricolare o mastoide).

Il montaggio con i 21 elettrodi standard, tuttavia, non riesce a coprire tutte le aree cerebrali. Negli ultimi anni quindi, l'American Clinical Neurophysiology Society ha proposto un'estensione del sistema 10-20 con un sistema 10-10, o al 10% che prevede il

posizionamento di 75 elettrodi disposti lungo undici catene sagittali e nove catene coronali.
[80]

Durante la veglia, l'EEG è caratterizzato da onde irregolari di bassa ampiezza ed alta frequenza. Tale attivazione si riferisce al fatto che la maggior parte dei neuroni della corteccia cerebrale è tonicamente depolarizzata e vicina alla soglia di scarica del potenziale d'azione. I neuroni corticali sono quindi pronti a rispondere anche alle più piccole modificazioni dei loro ingressi. A questo sottofondo irregolare di scariche si sovrappongono spesso scariche oscillatorie più organizzate, soprattutto ad alta frequenza. In particolare, scariche oscillatorie attorno ai quaranta cicli al secondo (attività γ) si associano di frequente ad attività cognitive.

Quando, prima di addormentarsi, il soggetto si rilassa e chiude gli occhi, nell'EEG compare **attività α (8-13 cicli al secondo)**. Questa attività predomina nelle regioni occipitali e si pensa sia associata ad un ritmo di riposo delle aree visive. Appena il soggetto apre gli occhi o viene stimolato (per esempio gli viene chiesto, mantenendo gli occhi chiusi, di fare un calcolo matematico) il ritmo α scompare e l'EEG torna ad essere dominato da attività rapida ed irregolare di bassa ampiezza. La scomparsa del ritmo α , descritta per la prima volta da Berger, si chiama reazione di arresto.

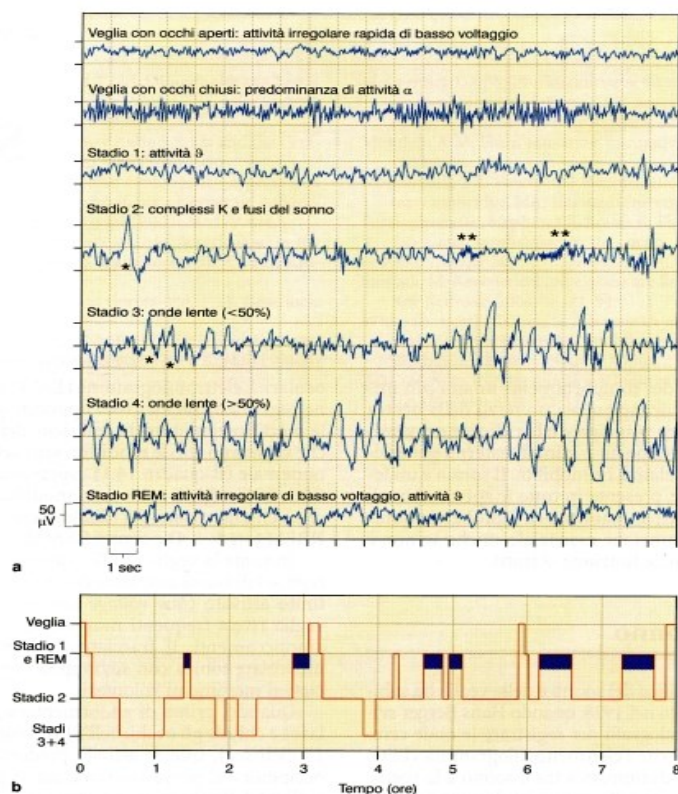


Figura 6 Stadi del sonno [81]

L'addormentamento è un fenomeno di graduale disconnessione dall'ambiente esterno. Il sonno NREM è stato classificato in quattro stadi, raggruppati in tre fasi (N1-N3).

Stadio 1 (N1):

È uno stato di transizione dalla veglia al sonno. L'attività α progressivamente scompare e lascia il posto all'**attività θ** (3-7 cicli al secondo), caratterizzata da onde di basso voltaggio e frequenza mista. I movimenti oculari rallentano ed il tono muscolare si riduce. Si osserva una diminuzione della frequenza cardiaca e respiratoria. Nello stadio 1 la capacità di rispondere a stimoli sensoriali risulta ridotta, ma un soggetto risvegliato da questa fase di sonno spesso è convinto di non essersi addormentato. L'attività motoria può persistere per vari secondi durante lo stadio 1 ed in alcuni casi ci sono improvvise contrazioni muscolari (scosse ipniche), a volte accompagnate da una sensazione di cadere nel vuoto e da immagini di tipo onirico. In individui deprivati di sonno sono frequenti i microsogni, episodi di stadio 1 della durata di cinque-dieci secondi.

Stadio 2 (N2):

Allo stadio 1 fa seguito, dopo alcuni minuti, lo stadio 2. Sul tracciato EEG compaiono i **complessi K** ed i **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 che 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.

Stadi 3 e 4 (N3):

Lo stadio 2 è seguito, soprattutto nella prima parte della notte, da un periodo di sonno composto dagli stadi 3 e 4, durante i quali il tracciato EEG è dominato da onde lente (dette anche **onde δ**) con una frequenza inferiore ai 2 cicli al secondo. Per convenzione, gli stadi 3 e 4 venivano distinti l'uno dall'altro in base alla percentuale di onde lente (rispettivamente meno o più del 50% per un intervallo di 30 s), ma questa divisione appare arbitraria; pertanto gli stadi 3 e 4 sono stati raggruppati nella fase N3, o fase del sonno ad onde lente. Infatti, gli occasionali complessi K dello stadio 2, le onde lente più frequenti dello stadio 3 e le onde lente ininterrotte dello stadio 4 sono tutti correlati macroscopici (ossia visibili con l'EEG) di un fenomeno cellulare chiamato oscillazione lenta che interessa il potenziale di membrana di tutte le cellule corticali. Più il sonno diventa profondo, più l'oscillazione lenta aumenta di ampiezza e di frequenza.

I movimenti oculari sono assenti e l'attività muscolare si riduce ulteriormente rispetto alla fase 2. Questa fase è detta anche fase del sonno profondo. Il risveglio da questa fase è spesso accompagnato da una certa confusione e l'attività è ridotta o assente.

Sonno REM:

Dopo un progressivo approfondirsi dallo stadio 2 allo stadio 4, il sonno NREM torna ad alleggerirsi e ritorna allo stadio 2, per poi lasciare spazio alla fase REM. Siamo a circa 70 minuti dall'addormentamento e il pattern elettroencefalografico cambia radicalmente,

passando da un ritmo sincronizzato (onde di grande ampiezza e bassa frequenza) a un ritmo desincronizzato (onde di bassa ampiezza e alta frequenza).

Il sonno REM è anche chiamato sonno paradossale perché il tracciato EEG è simile a quello della veglia o dello stadio 1 del sonno.

Il sonno REM è caratterizzato da una costellazione di fenomeni tonici e fascici che coinvolgono tutto l'organismo, tra cui:

- *Atonia muscolare*. L'atonìa è la perdita del tono muscolare a carico dei muscoli scheletrici (soprattutto quelli antigravitari), accompagnata anche dalla presenza di piccole clonie muscolari (*twiches*).

- *EEG desincronizzato*. Nell'uomo, il sonno REM è caratterizzato da un ritmo a bassa ampiezza e a frequenze miste, prevalentemente a banda theta (ampiezza: 50 - 75 μ V; frequenza: 4 - 7 Hz). Il ritmo theta è registrabile soprattutto a livello delle strutture del lobo temporale, in particolare dall'ippocampo, per questo è facilmente osservabile nell'EEG di animali da esperimento (roditori); nell'uomo, dove il lobo temporale è collocato ventralmente, il ritmo theta è registrabile nella corteccia frontale e nella linea mediana. Elemento EEG caratteristico del sonno REM, rilevato sia nell'uomo sia nell'animale, sono le onde a dente di sega (*sawtooth waves*), cioè delle salve di onde a forma triangolare, con frequenza di 2 - 6 Hz e ampiezza di 20 - 100 μ V. Una delle caratteristiche EEG del sonno REM è la presenza di onde PGO (ponto-genicolo-occipitali), ossia potenziali di campo elettrico sincronizzati, registrati a livello del ponte, del nucleo genicolato o della corteccia occipitale. Queste onde si manifestano sotto forma di potenziali isolati di grande ampiezza, pochi secondi (30 - 90 s) prima dell'effettivo inizio dell'episodio di sonno REM [82] o come raffiche di onde di bassa ampiezza durante il sonno REM stesso. Le onde PGO sono considerate essere la base neurofisiologica dei sogni e delle immagini mentali durante il sonno REM, poiché occorrono simultaneamente ai movimenti degli occhi associati alla direzione dello sguardo durante gli episodi onirici [83] e sono prominenti nei circuiti talamocorticali visivi.

- *Attività onirica*. Il sogno è una delle caratteristiche più affascinanti della fase REM e da sempre considerata relegata a questa fase. Questo perché svegliando un soggetto durante la fase di REM, è molto probabile che egli riporti di aver sognato. Si ritiene, tuttavia, che anche

in fase NREM vi siano sogni, ciò che cambia è la qualità, infatti, il sonno REM è caratterizzato da un'attività immagine-simile (più vivida e con coinvolgimento emotivo); il sonno NREM, invece, da un'attività pensiero-simile. [84]

- *Movimenti oculari.* I movimenti oculari rapidi durante le fasi di sonno REM sono caratterizzati sia da componenti toniche sia fasiche. La componente tonica consiste in un forte movimento convergente di entrambi gli occhi e diretto verso il basso, dovuto al rilassamento dei muscoli retti e alla contrazione tonica dei muscoli mediali oculari. [85] La componente fasica, invece, consiste in movimenti rapidi degli occhi sia isolati che raggruppati in salve (*bursts of REM's*); questo tipo di movimento è dovuto al treno di potenziali di azione a livello dei motoneuroni adducanti.

- *Modificazioni vegetative.* Dal punto di vista vegetativo, il sonno REM è caratterizzato da una sospensione dei meccanismi di controllo omeostatico, si parla, infatti, di “burrasca vegetativa”. L'attività respiratoria durante il sonno REM diviene del tutto irregolare, con incrementi soprattutto in corrispondenza dei *twitches* mioclonici. Tutto ciò non dipende però da una rilevante riduzione o variazione a livello chemocettivo o barocettivo, ma da una profonda alterazione del controllo automatico della respirazione. A livello cardiocircolatorio, in molte tra le specie studiate, si assiste a un aumento della pressione arteriosa, che spesso non si associa a modificazioni significative di altre variabili correlate, come ad esempio la frequenza cardiaca o le resistenze vascolari. Il battito cardiaco è molto variabile durante ogni episodio di sonno REM, a causa dell'alternarsi di periodi di tachicardia a periodi di bradicardia. Si possono inoltre osservare pause del ritmo cardiaco e reali asistolie. Anche la risposta termoregolatoria, durante il sonno REM, risulta essere del tutto assente, vengono, infatti, sospesi i meccanismi omeostatici di regolazione della temperatura corporea, come la sudorazione, e ciò risulta in una modificazione della temperatura corporea che segue la sua inerzia termica, così come ci si aspetterebbe da animali poichilotermi. [86]

Per quanto riguarda la temperatura cerebrale si assiste a un suo aumento rispetto al sonno NREM, coerentemente al grado di attività cerebrale. Le ingenti modificazioni vegetative che si presentano durante questa fase di sonno dimostrano come sia sbagliato considerare la fase REM sotto il solo diretto controllo del sistema simpatico, ma come esso sia, invece, contraddistinto da repentine modificazioni della bilancia simpato-vagale.

Ciclo NREM-REM

Il ciclo di sonno NREM-REM nell'uomo dura novanta-centodieci minuti e si ripete quattro-cinque volte nell'arco di una notte. Il sonno ad onde lente prevale nella prima fase della notte, soprattutto durante il primo periodo di sonno NREM, e poi si riduce. Nel corso della notte, mentre le onde lente si attenuano, la fase di sonno REM si allunga e diviene più ricca di attività fasiche. In soggetti adulti normali, la percentuale di tempo trascorso nei diversi stadi di sonno e la loro successione sono molto stabili. Un giovane adulto trascorre il 5% del sonno in stadio 1, il 50% in stadio 2, il 20-25% negli stadi 3 e 4 ed il 20-25% in stadio REM. Il pattern di sonno varia tuttavia considerevolmente nel corso della vita, soprattutto durante i primi anni. Lo sviluppo delle caratteristiche elettroencefalografiche tipiche del sonno e della veglia inizia verso la ventiquattresima settimana di gestazione, mentre la differenziazione tra una fase di sonno "attivo" (che rappresenta una forma primitiva di sonno REM) e "quieto" (NREM) avviene durante l'ultimo trimestre di gravidanza. I neonati trascorrono circa sedici-diciotto ore al giorno dormendo e i nati prematuri possono dormire anche di più. Nei primi mesi di vita il pattern di sonno non è consolidato in una sola lunga fase; al contrario, il ciclo sonno-veglia dei neonati è di sole tre-quattro ore ed il ciclo quieto-attivo (NREM-REM) dura solo cinquanta minuti. I neonati tendono ad addormentarsi direttamente in fase attiva, che rappresenta circa la metà del loro sonno totale. Importanti cambiamenti nel pattern di sonno avvengono al terzo o quarto mese di età: il sonno si consolida durante la notte, inizia con la fase NREM e il tracciato elettroencefalografico inizia a mostrare le onde tipiche delle fasi NREM e REM dell'adulto. A due-tre anni la durata giornaliera totale di sonno si riduce e la proporzione di sonno REM raggiunge i livelli adulti (20-25%). I sonnellini pomeridiani continuano nell'età prescolare, ma smettono spesso quando i bambini iniziano la scuola elementare. I bambini tra i tre ed i nove anni hanno la percentuale più alta di sonno NREM, con soglie per il risveglio particolarmente elevate: ciò spiega la difficoltà nello svegliarli subito dopo l'addormentamento e l'alta frequenza di enuresi e di parasonnie legate al sonno ad onde lente, quali il sonnambulismo ed i terrori notturni. Il sonno a onde lente diminuisce durante l'adolescenza. Anche la durata totale del sonno spesso si riduce, ma ciò probabilmente riflette modificazioni comportamentali e sociali più che una ridotta esigenza di dormire. Gli adolescenti inoltre preferiscono stare svegli fino a tarda notte piuttosto che svegliarsi presto la mattina. Questo fenomeno può essere dovuto ad un aumento del periodo intrinseco dell'orologio circadiano.

Il sonno ad onde lente continua a diminuire durante l'età adulta e può scomparire del tutto dopo i sessant'anni. Il sonno nell'anziano è spesso frammentato e aumentano la latenza di addormentamento e i risvegli notturni, così come i periodi di sonno pomeridiano. Gli anziani tendono quindi a trascorrere più tempo a letto, ma dormono in realtà meno, cosicché l'efficacia del sonno è ridotta. Gli anziani tendono inoltre a svegliarsi presto e a sentirsi più svegli e riposati nelle prime ore del mattino che la sera. La quantità di sonno REM non è ridotta negli anziani sani, ma lo è nelle persone affette da malattia di Alzheimer e da altre malattie degenerative del sistema nervoso centrale. In questi casi c'è anche un notevole deterioramento del normale pattern circadiano di sonno-veglia, a volte così grave da rendere impossibile dormire o stare svegli per più di un'ora.

SLEEP PATTERN CHANGES WITH AGE

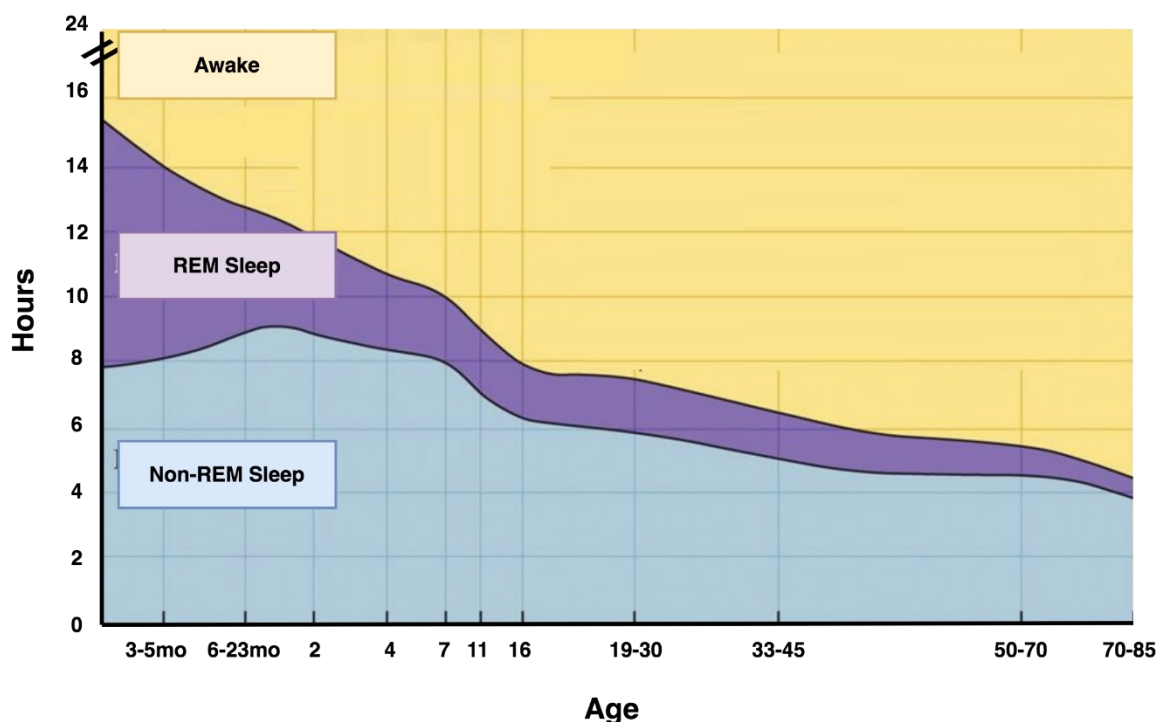


Figura 7 Cambiamenti del pattern del sonno con l'età [87]

La figura mostra come la durata del sonno REM passi dall'essere circa 7/8 ore nei neonati ad un'ora negli anziani. Tale riduzione non è descritta anche per il sonno NREM che passa dalle 7/8 ore nell'età pediatrica a circa 4 in quella avanzata.

Fisiologia vegetativa del sonno

Durante il sonno NREM e le fasi toniche del sonno REM si verifica un aumento relativo dell'attività parasimpatica rispetto a quella simpatica.

Il sistema nervoso autonomo raggiunge la massima stabilità durante gli stadi 3 e 4 del sonno NREM. Durante le fasi del sonno REM, invece, ci sono aumenti improvvisi sia dell'attività simpatica sia di quella parasimpatica, che risultano in un alto grado di instabilità del sistema autonomo. Pressione arteriosa, frequenza e gittata cardiaca si riducono durante il sonno e raggiungono i valori minimi e più stabili durante gli stadi 3 e 4. Nel sonno REM però questi stessi parametri vanno incontro a fluttuazioni molto ampie con massimi superiori a quelli della veglia. Come accennato nel paragrafo del sonno REM, le aritmie cardiache sono più frequenti in questa fase, il che può spiegare l'aumento della mortalità dovuta a malattie cardiovascolari nelle prime ore del mattino, quando la percentuale di sonno REM è maggiore. La respirazione può diventare temporaneamente irregolare all'inizio del sonno a causa della perdita dello stimolo respiratorio legato alla veglia e alla ridotta sensibilità dei chemiocettori centrali alla pressione di anidride carbonica. Tale sensibilità diminuisce ulteriormente durante il sonno REM, così come si riduce la risposta ventilatoria alla ridotta pressione di ossigeno. La frequenza respiratoria e la ventilazione per minuto si riducono durante il sonno, mentre la resistenza delle vie aeree superiori aumenta a causa del rilassamento muscolare, soprattutto durante il sonno REM. Queste modificazioni contribuiscono all'esacerbazione di sintomi polmonari preesistenti ed alla comparsa di disordini respiratori specifici del sonno, quali la sindrome delle apnee ostruttive (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS). Il sonno ha effetti diretti sulla termoregolazione, che si aggiungono alla riduzione notturna della temperatura corporea dovuta a variazioni circadiane. La temperatura corporea così come quella cerebrale calano durante il sonno NREM, soprattutto negli stadi 3 e 4. Questo fenomeno è dovuto sia ad un riassetto del termostato centrale ipotalamico a livelli inferiori sia a una perdita attiva di calore. È esperienza comune andare a letto con una sensazione di freddo, per poi svegliarsi alcune ore più tardi e rimuovere le coperte per il caldo. Durante il sonno REM la capacità di termoregolare mediante la sudorazione è ridotta. La maggior parte degli ormoni i cui livelli sono influenzati dal ritmo circadiano risentono anche del ritmo sonno-veglia. Il GH (ormone somatotropo o della crescita) viene secreto prevalentemente durante la prima parte della

notte e la sua secrezione aumenta durante gli stadi 3 e 4 del sonno NREM. È per questo che i pediatri consigliano una corretta igiene del sonno per promuovere la crescita. Il sonno stimola anche la secrezione di prolattina, il cui picco però segue quello dell'ormone della crescita e raggiunge il massimo nella parte centrale della notte. La secrezione pulsatile di GH e prolattina può avvenire nella parte iniziale del sonno in qualunque fase della giornata. Entrambi gli ormoni possono a loro volta influenzare il sonno: il GH sembra accrescere la durata del sonno NREM, mentre la prolattina può aumentare il sonno REM. La secrezione dell'ormone stimolante la tiroide (TSH), invece, è massima la sera prima dell'addormentamento, viene inibita dal sonno e stimolata dalla deprivazione di sonno. L'attività dell'asse adeno-ipotalamo-ipofisario (asse HPA) è in genere minima durante il sonno notturno. L'inizio del sonno inibisce la liberazione di cortisolo, che aumenta invece, come quella dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), alla fine del sonno. L'aumentata secrezione di cortisolo e ACTH verso il mattino probabilmente contribuisce al risveglio. Un pattern di sonno molto irregolare o la deprivazione di sonno hanno profondi effetti sul sistema endocrino. Per esempio, i pazienti che soffrono di apnea da sonno hanno ridotti livelli di ormone della crescita e di prolattina. Inoltre, l'asse HPA mostra segni di attivazione anormale la sera successiva ad una notte insonne. La secrezione di melatonina è controllata sia dal sistema circadiano, sia dal ciclo luce-buio. La melatonina è secreta in assenza di luce, ma solo di notte. La melatonina è quindi un indice della durata del fotoperiodo ed ha un ruolo decisamente importante nel sincronizzare le funzioni riproduttive in alcuni mammiferi. Le sue funzioni nell'uomo, tuttavia, sono meno chiare. La melatonina può a propria volta influenzare l'orologio circadiano e può anche servire per mantenerne la sincronizzazione con l'ambiente. Questo spiega perché la melatonina può essere utile nel trattamento della sindrome da salto dei fusi orari (jet lag syndrome), cioè a quell'insieme di perturbazioni biologiche che sono dovute al rapido superamento di diversi fusi orari in occasione di viaggi aerei intercontinentali. Nell'uomo la melatonina può avere un modesto effetto ipnotico, ma negli animali notturni può produrre invece il risveglio. Questo suggerisce che la melatonina non faciliti il sonno in quanto tale ma semplicemente favorisca il comportamento notturno di qualunque tipo esso sia. Una delle caratteristiche del sonno REM nell'uomo è la comparsa di erezione del pene, che iniziano nell'infanzia e persistono fin oltre i settant'anni. Lo studio delle variazioni della tumescenza del pene durante il sonno tramite strumenti come il

Rigiscan è utile in molti casi di impotenza per determinarne l'eziologia organica o psicogena. Le erezioni notturne non sono necessariamente legate al contenuto sessuale dei sogni.

Correlati nervosi del sonno e della veglia

All'addormentamento, nella corteccia cerebrale e nel talamo si riduce notevolmente la liberazione di acetilcolina e di altri neuromodulatori provenienti da centri sottocorticali. Una conseguenza è l'apertura di determinati canali del potassio sulla membrana dei neuroni corticali. La fuoriuscita di ioni potassio porta il potenziale di membrana a livelli più iperpolarizzati, inducendo una serie di correnti ioniche intrinseche, che inducono un'oscillazione lenta del potenziale della durata di circa 1 s. M. Steriade e collaboratori hanno dimostrato che l'oscillazione lenta è composta di due fasi distinte chiamate *down-state* e *up-state*. [88]

Il *down-state* consiste in un'iperpolarizzazione dei neuroni corticali della durata di alcune centinaia di millisecondi, che appare nel tracciato EEG come un'onda negativa di grande ampiezza. Esso si associa all'assenza completa di attività sinaptica nelle reti neuronali corticali ed è seguito da una fase di depolarizzazione o *up-state* durante la quale i neuroni corticali spesso scaricano a frequenze intorno ai quaranta cicli al secondo, esattamente come durante la veglia e il sonno REM, ma lo fanno solo per meno di 1 s. L'oscillazione lenta è presente in tutti i neuroni corticali, si sincronizza in tutta la corteccia mediante le connessioni corticocorticali e diviene pertanto registrabile mediante l'EEG. Con registrazioni EEG ad alta densità, cioè con l'utilizzo di 256 elettrodi, è stato dimostrato che l'oscillazione lenta si comporta come un'onda viaggiante (*travelling wave*) che attraversa ampie regioni della corteccia cerebrale. Le oscillazioni lente sono molto rare durante lo stadio 1, occorrono con una frequenza di circa cinque al minuto nello stadio 2, superiori a dieci al minuto nello stadio 3 e circa venti al minuto nello stadio 4: riflettono quindi la profondità del sonno NREM. Nella maggior parte dei casi, le oscillazioni lente iniziano nella parte più anteriore del cervello e si propagano verso le regioni posteriori. [89]

Questo continuo alternarsi di attività-inattività nervosa che coinvolge tutto il cervello durante il sonno ricorda le onde di contrazione e rilassamento del cuore che, originando dal nodo del

seno, si propagano lungo tutto il sistema di conduzione cardiaco e poi attraverso il miocardio. È un po' come se, durante il sonno NREM, il cervello svelasse il proprio "battito".

Invece, durante il sonno REM il tracciato EEG torna ad essere attivato come nella veglia o nello stadio 1 di sonno. La base di questa attivazione è la stessa della veglia, cioè la depolarizzazione tonica dei neuroni talamici e corticali dovuta alla chiusura dei canali del potassio di tipo leakage. Questa chiusura è legata al fatto che durante il sonno REM, come nella veglia, la liberazione di acetilcolina ritorna ad essere elevata. In diverse regioni del cervello la scarica neuronale durante il sonno REM è addirittura superiore rispetto alla veglia. Come nella veglia, l'attività spontanea è spesso caratterizzata dalla scarica neuronale sincrona a frequenze di circa quaranta cicli al secondo.

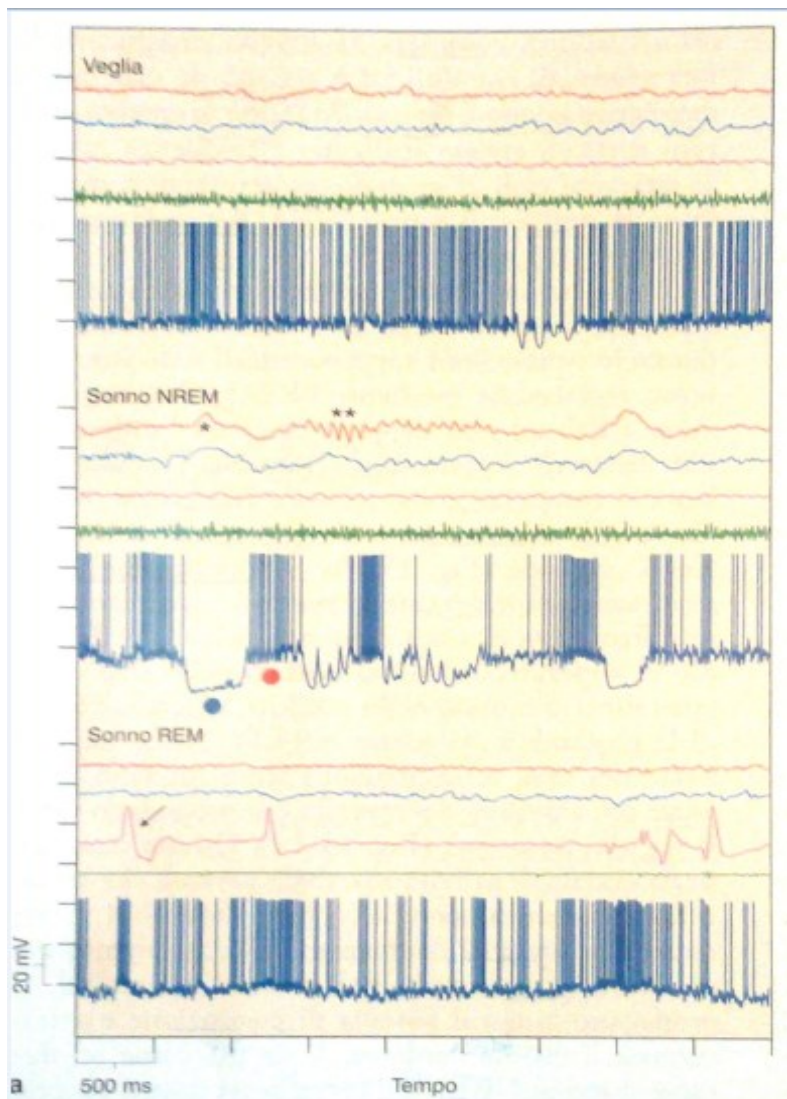


Figura 8 Registrazione EEG, EOG, EMG [81]

Registrazioni elettroencefalografica (EEG), elettrooculografica (EOG) ed elettromiografica (EMG) associata a registrazione intracellulare nel gatto. Durante il sonno NREM, il tracciato EEG mostra la presenza di onde lente (*) e fusi del sonno (**), mentre a livello intracellulare compaiono le oscillazioni lente (il cerchio rosso indica un esempio di up-state, quello blu di down-state). Durante il sonno REM si nota la presenza di movimenti oculari (freccia) e l'assenza di tono muscolare.

Per quanto riguarda il metabolismo cerebrale, le aree cerebrali più depresse durante il sonno NREM sono: talamo, corteccia orbito-frontale, corteccia cingolata anteriore e corteccia prefrontale dorsolaterale. Dunque le onde lente sono particolarmente prominenti in queste aree corticali. Al contrario, le cortecce sensoriali primarie non mostrano deattivazione nel sonno NREM rispetto alla veglia quieta.

Nel sonno REM il flusso cerebrale e l'attività metabolica sono invece elevati e raggiungono livelli simili o superiori a quelli della veglia. Le aree più attive sono le aree limbiche (amigdala e corteccia paraippocampale). Anche le aree che ricevono proiezioni afferenti dall'amigdala, come la corteccia cingolata anteriore e il lobulo parietale, così come le aree corticali extra-striate, sono fortemente attivate. Queste aree sono più attive nel sonno REM che durante la veglia, la ragione di ciò sta nel fatto che l'attività onirica è caratterizzata da una forte componente emotiva e da una riduzione del pensiero razionale e del controllo esecutivo (deattivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale).

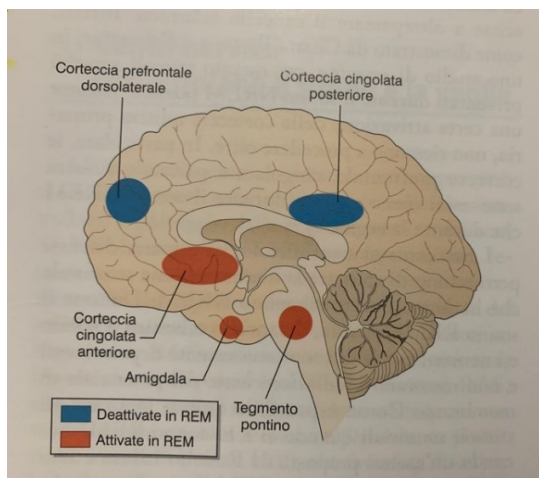


Figura 9 Schema delle regioni in cui il metabolismo cerebrale relativo è aumentato (in rosso) o ridotto (in blu) nel sonno REM rispetto alla veglia [81]

Capacità di rispondere agli stimoli

La conseguenza comportamentale più eclatante dell'addormentamento è la disconnessione progressiva del mondo esterno. Sia gli uomini sia gli animali cercano per dormire un posto tranquillo, una posizione confortevole e, in genere, chiudono gli occhi. Tuttavia la disconnessione non è solo comportamentale, tant'è vero che il sonno è possibile anche in condizioni estremamente sfavorevoli. Per esempio, non è raro addormentarsi in un ambiente rumoroso e in una posizione scomoda e in laboratorio si è dimostrato che si può persino dormire con gli occhi mantenuti aperti da cerotti. La soglia di risposta agli stimoli periferici aumenta gradualmente da stadio 1 a stadio 4 del sonno NREM e rimane elevata nel sonno REM. Come si spiega questa disconnessione, visto che il cervello è continuamente attivo anche durante il sonno?

Un meccanismo che gioca un ruolo importante durante il sonno NREM è 1) la chiusura del cosiddetto cancello talamico (thalamic gate) con iperpolarizzazione dei neuroni talamocorticali (gli stimoli sensoriali, normalmente trasmessi alla corteccia, vengono bloccati a livello talamico); 2) l'oscillazione lenta del potenziale di membrana dei neuroni corticali (questi neuroni restano, per centinaia di millisecondi, fortemente iperpolarizzati, rendendo molto improbabile il raggiungimento della soglia di scarica).

Resta un'affascinante domanda: perché questa disconnessione è presente anche nel sonno REM? Nel sonno REM il cancello talamico è "aperto" e non vi sono oscillazioni lente, eppure la soglia di risposta agli stimoli periferici resta alta. Come è possibile ignorare gli stimoli sensoriali quando si è nel sonno REM? Forse nel sonno REM l'"attenzione", più che agli stimoli esterni, è rivolta all'attività intrinseca del cervello. È quello che ci capita quando, completamente presi dalla lettura di un romanzo durante la veglia, non si presta attenzione a quello che accade nella stanza dove ci si trova.

Regolazione del sonno

Due gruppi di aree cerebrali, in antagonismo l'uno con l'altro, sono responsabili del regolare alternarsi della veglia e del sonno: il sistema reticolare attivante (reticular activating system, RAS) e il sistema ipotalamico del sonno (hypothalamic sleep system, HSS). Il sistema RAS, che favorisce la veglia, è localizzato nella parte rostrale del tronco encefalico e nell'ipotalamo anteriore, mentre il sistema HSS, che favorisce il sonno, ha sede

nell'ipotalamo anteriore. Il sistema generatore del sonno REM è localizzato, invece, nella parte dorsale del ponte e nel bulbo. Esiste infine un orologio circadiano (circa diem, cioè di ventiquattro ore) che ha sede nel nucleo soprachiasmatico (SCN) dell'ipotalamo e che influenza l'attività di RAS, HSS e del centro pontino generatore del REM; esso fa sì che il sonno non sia frammentato, ma avvenga in un unico lungo periodo nella fase più appropriata del ciclo luce-buio. Negli uomini e negli animali diurni (cioè quelli che sono attivi durante il giorno e dormono durante la notte), SCN attiva il RAS e inibisce HSS durante la fase di luce, mentre inibisce il RAS e attiva HSS durante la notte. La forte influenza di SCN sull'attività di RAS e HSS facilita l'addormentamento e il mantenimento del sonno durante la notte, ma rende difficile dormire di giorno o stare svegli di notte (soprattutto nelle prime ore del mattino).

La regolazione del ciclo sonno-veglia e quella interna del sonno tra REM e NREM è interpretabile come la risultante tra fattori di vigilanza, circadiani, omeostatici ed ultradiani, regolanti l'alternarsi di cicli di sonno NREM ed episodi REM.

Il *fattore di vigilanza* consente di essere svegli e pronti a reagire in caso di emergenza. Quindi, almeno per brevi periodi, è il fattore in grado di promuovere la veglia anche in piena notte ed in caso di estrema stanchezza. Ciò è possibile grazie all'attivazione transitoria del RAS ed al rapido rilascio dei neuromodulatori in grado di stimolare la corteccia. È altresì vero che anche le emozioni, gli stati d'ansia ed i pensieri costanti possono mantenere svegli, probabilmente attraverso un'azione diretta del RAS sui circuiti limbici e neocorticali.

Il *fattore circadiano* è responsabile del fatto che il sonno abbia luogo nel periodo della giornata più adatto per la specie umana. Infatti, poiché l'uomo è una specie fortemente dipendente dal sistema visivo, è più opportuno essere svegli quando c'è luce e dormire quando è buio. La regolazione dell'attività di RAS e HSS da parte di SCN è responsabile del consolidamento del sonno e della veglia nella fase più appropriata della giornata.

Per *fattore omeostatico* si intende il fatto che la tendenza ad addormentarsi aumenta in relazione a quanto si è rimasti svegli. Dopo una veglia prolungata, il sonno non solo aumenta di durata ma anche di intensità. Infatti, dopo una deprivazione di sonno anche di poche ore, l'ampiezza e la prevalenza delle onde lente si incrementano notevolmente, cosicché la proporzione degli stadi 3 e 4 aumenta relativamente a quella degli stadi 1 e 2.

Funzioni del sonno

Perché si dorma rimane un mistero. Può darsi che il sonno si sia evoluto dal ciclo circadiano di attività e inattività e che costituisca un modo sicuro per evitare comportamenti pericolosi nelle ore per gli esseri viventi meno favorevoli. Tuttavia, è assai probabile che le funzioni del sonno non si limitino a questo. Innanzitutto, un soggetto addormentato non solo è immobile, ma ha anche, come già detto, una soglia per il risveglio aumentata. Perché mai un animale dovrebbe perdere la capacità di rispondere agli stimoli esterni e quindi porsi in una condizione potenzialmente molto pericolosa? Inoltre, non sembra che l'evoluzione sia riuscita a fare a meno del sonno, anche quando sarebbe stato assai conveniente. Al contrario, si sono evolute strategie per permettere agli animali di dormire anche in condizioni non favorevoli. Per esempio, animali che hanno bisogno di essere continuamente vigili mentre nuotano (certi delfini) o volano (uccelli migratori) non hanno abolito il sonno, ma hanno sviluppato la capacità di stare svegli con una metà del cervello mentre l'altra metà dorme. Infine, un'altra prova dell'importanza del sonno è fornita dagli studi di deprivazione o restrizione cronica di sonno, che dimostrano gli effetti deleteri dello stare svegli troppo a lungo. Nell'uomo le conseguenze negative più evidenti sono un aumento dell'irritabilità, una riduzione della vigilanza e il deterioramento delle capacità cognitive. Negli animali, l'assenza prolungata di sonno può essere fatale. Basti pensare che esiste una rara malattia prionica, l'insonnia familiare fatale, i cui soggetti affetti sviluppano un'incapacità progressiva di dormire e muoiono dopo un decorso di uno-tre anni. Sono state avanzate molte ipotesi sulle funzioni del sonno. Un'ipotesi soddisfacente dovrebbe render conto dei seguenti fenomeni: il sonno implica una disconnessione parziale dall'ambiente esterno, condizione potenzialmente pericolosa. Evidentemente, il sonno deve favorire un qualche processo che non può avvenire nella veglia quieta (si pensi per esempio alla fatica muscolare, da cui si può recuperare con la semplice immobilità e senza bisogno di dormire); durante il sonno il cervello è attivo circa quanto durante la veglia, nonostante l'immobilità quasi assoluta. Tra le ipotesi oggi più in voga, molte riguardano il ruolo del sonno nel ripristinare qualche funzione metabolica o nel favorire la plasticità nervosa. Che il sonno possa far recuperare qualche cosa che si è esaurita o logorata durante la veglia è un'idea vecchia come il mondo. Il problema è che cosa venga restaurato. Per esempio, è probabile che il sonno, associandosi quasi sempre a immobilità, faciliti in qualche misura la conservazione di energia, specialmente in animali che presentano metabolismo elevato. Non a caso, sia gli uomini sia

gli animali mangiano di più quando sono deprivati di sonno. Tuttavia, almeno negli uomini, sonno e veglia quieta non differiscono molto in termini di consumo energetico e la muscolatura corporea può pertanto riposarsi altrettanto bene nella veglia quieta. Ciò suggerisce che il sonno non sia importante tanto per il corpo, quanto per il cervello. Per esempio, la veglia potrebbe consumare le riserve di alcuni metaboliti cerebrali e il sonno potrebbe servire a ricostituirle. Un'ipotesi di questo tipo è che il sonno possa favorire il ricostituirsi delle riserve di glicogeno nelle cellule gliali. Esperimenti successivi hanno dimostrato però che questo accade solo in alcune specie animali e in alcune regioni cerebrali. Il sonno potrebbe piuttosto favorire il recupero dell'attività mitocondriale, la sintesi proteica, il movimento e il ricircolo delle membrane cellulari, oppure il ricostituirsi delle riserve di calcio nei depositi presinaptici e di quelle di glutammato nelle vescicole sinaptiche. Al momento attuale, peraltro, tutte queste ipotesi sono suffragate soltanto da alcuni dati correlativi.

Sonno e memoria

È nozione comune che il sonno, oltre a farci sentire meno stanchi, può influire favorevolmente sulla memoria. Per esempio, dopo aver studiato con fatica per un'intera giornata un nuovo pezzo al pianoforte, spesso capita di suonarlo molto meglio la mattina dopo. Studi recenti eseguiti in condizioni sperimentali ben controllate hanno dimostrato che il sonno notturno, e perfino i brevi riposi pomeridiani, possono in effetti favorire alcune forme di memoria sia dichiarativa sia non dichiarativa. Gli effetti benefici del sonno su alcune forme di memoria possono avere varie spiegazioni. Per esempio, la disconnessione sensoriale associata al sonno riduce il rischio di interferenza con il consolidamento di memorie appena acquisite. Il sonno inoltre permette la riattivazione off-line di circuiti nervosi attivati durante la fase di apprendimento, come suggerito da registrazioni con multielettrodi negli animali e studi PET nell'uomo. Uno dei vantaggi del sonno rispetto alla veglia è che i circuiti nervosi rilevanti per l'apprendimento e la memoria possono essere attivati in maniera graduale e intercalata (ossia un circuito dopo l'altro, in cicli ripetuti). Ciò potrebbe favorire l'integrazione delle nuove memorie con quelle già consolidate. Infine, le intense scariche nervose che si accompagnano ad alcune fasi del sonno potrebbero facilitare certe modificazioni molecolari importanti per il consolidamento sinaptico e per allargare la rete di associazioni. Rimangono tuttavia molti punti interrogativi. Non è chiaro, per esempio,

se il sonno favorisca il consolidamento delle memorie appena create o il mantenimento di quelle già consolidate. Una delle ragioni di questa incertezza è che i correlati molecolari dei processi di consolidamento e mantenimento della memoria non sono ancora stati del tutto identificati. C'è inoltre grande confusione sul ruolo rispettivo del sonno REM e NREM. La maggior parte dei primi studi su sonno e memoria era focalizzata sul sonno REM. Nell'uomo, tuttavia, la soppressione completa e prolungata del sonno REM causata dai farmaci antidepressivi non sembra avere effetti negativi sulla memoria. Lo stesso vale in alcuni casi clinici di scomparsa totale del sonno REM dopo lesioni del tronco encefalico. Forse i dati più convincenti riguardano la plasticità nervosa durante lo sviluppo. Studi recenti hanno infatti dimostrato che lo sviluppo dei circuiti visivi può essere ostacolato dalla deprivazione selettiva di sonno REM del ratto neonato e di sonno NREM nel gattino.

Sonno e omeostasi sinaptica

Un'altra ipotesi recente prevede che la funzione principale del sonno consista nel tenere sotto controllo l'efficacia totale delle sinapsi. In breve, l'efficacia sinaptica aumenterebbe nella veglia e ritornerebbe a valori basali nel sonno - una forma di omeostasi o ristoro sinaptico. L'ipotesi è incentrata sul sonno NREM, perché la maggior parte delle evidenze sperimentali riguarda questa fase del sonno, ma suggerisce che il sonno REM svolga una funzione simile, anche se con meccanismi diversi. L'ipotesi si articola in quattro punti. Innanzitutto, la veglia sarebbe associata al potenziamento di un gran numero di sinapsi in un gran numero di circuiti nervosi, il che consente agli esseri viventi di apprendere e adattarsi al mondo esterno. In effetti, indici molecolari ed elettrofisiologici di potenza sinaptica indicano la presenza di un netto aumento della forza sinaptica durante la veglia e una netta riduzione durante il sonno. In secondo luogo, l'aumento dell'efficacia sinaptica al termine di una giornata di veglia causerebbe, non appena è permesso di dormire, un aumento dell'ampiezza delle onde lente corticali. Ciò perché il rafforzamento delle sinapsi favorisce la sincronizzazione e l'amplificazione delle oscillazioni lente del potenziale di membrana delle cellule corticali:

l'aumento EEG delle onde lente dopo periodi di veglia è l'indice più affidabile dell'omeostasi del sonno - più a lungo si sta svegli, più frequenti e ampie sono le onde lente. In terzo luogo, le oscillazioni lente del potenziale di membrana durante il sonno NREM svolgerebbero una funzione precisa: la riduzione generalizzata o down-scaling dell'efficacia sinaptica. Questo accadrebbe perché l'alternarsi di attivazione durante l'up-state e iperpolarizzazione durante

il down-state costituisce uno stimolo ideale per indurre la depressione generalizzata di tutte le sinapsi. Perciò nel corso del sonno l'efficacia sinaptica totale ritornerebbe progressivamente ai valori basali e di conseguenza le onde lente diminuirebbero di ampiezza, in accordo con i dati sperimentali. Infine, la regolazione dell'efficacia sinaptica totale, cioè il mantenimento dell'omeostasi sinaptica, sarebbe essenziale per il funzionamento del cervello, per più di una ragione. Per esempio, circa l'80% del consumo energetico cerebrale serve a sostenere l'attività sinaptica, il che significa che il cervello non si può permettere di potenziare le sinapsi ad libitum. C'è anche ben poco spazio nel cervello per aggiungere nuove sinapsi o per ingrandire quelle preesistenti, il che significa che è necessario un meccanismo omeostatico per evitare la saturazione delle capacità plastiche cerebrali. Infine, il down-scaling delle sinapsi durante il sonno, portando all'eliminazione delle sinapsi più deboli, può spiegare gli effetti benefici del sonno su certe forme di memoria. In sintesi, quindi, secondo l'ipotesi dell'omeostasi sinaptica, il sonno sarebbe il prezzo da pagare per la plasticità del cervello durante la veglia.

Actigrafo

L'actigrafia è stata utilizzata per più di 60 anni per misurare oggettivamente i ritmi sonno-veglia. I dispositivi moderni migliorati sono sempre più utilizzati per diagnosticare i disturbi della medicina del sonno in ambito clinico. Sebbene meno accurato della polisonnografia, il principale vantaggio degli actigrafi risiede nella raccolta conveniente di dati oggettivi per periodi di tempo prolungati in condizioni quotidiane. [90]

Infatti, anche se la polisonnografia offre un'estesa informazione sul comportamento del sonno e la fisiologia del sonno, essa è molto costosa e può talvolta essere troppo invasiva e non necessaria nei casi in cui l'attenzione è posta sulla quantificazione del sonno, della veglia o d'entrambi. [91]

È un esame semplice e non invasivo, che viene eseguito con un particolare strumento detto actigrafo, che ha la forma e la dimensione di un normale orologio da polso. L'actigrafo va indossato al polso 24 ore su 24 e registra i movimenti corporei anche per lunghi periodi di tempo (da 1 a 15 giorni). L'actigrafo contiene dei sensori molto sensibili al movimento, che permettono di distinguere periodi con presenza o assenza di movimento nel corso delle 24 ore. Oltre a identificare le fasi di sonno e veglia, l'actigrafo registra anche altri

dati, come ad esempio la temperatura corporea periferica e i livelli di rumore e di luce circostanti, consentendo così di valutare anche l'ambiente dove si dorme. Si tratta di uno strumento fondamentale per lo studio del sonno, perché nell'arco delle 24 ore registra le ore totali di sonno, la durata della veglia, i risvegli avvenuti durante la notte ed eventuali addormentamenti nelle ore diurne. I dati registrati vengono poi scaricati dal medico sul computer, per visualizzare i grafici dei diversi parametri relativi al sonno. [92]

È in grado di registrare i seguenti parametri:

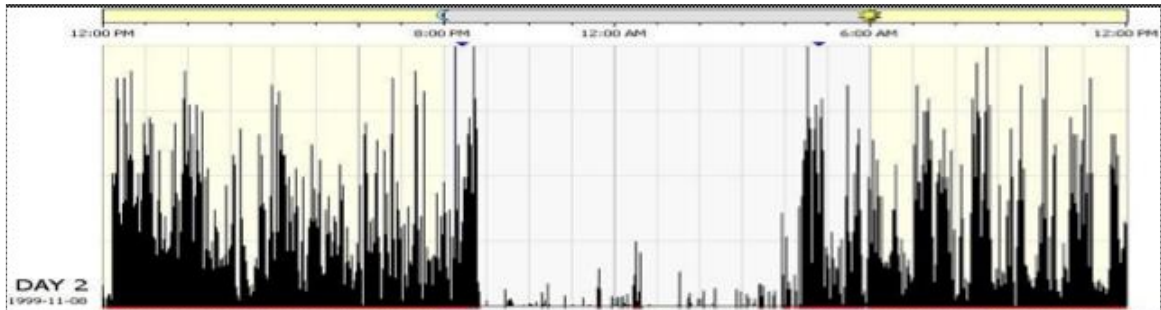
- Time in bed (TIB): tempo in minuti trascorso a letto;
- Sleep onset latency (SOL): intervallo in minuti compreso tra lo spegnimento della luce e l'inizio del sonno;
- Total sleep time (TST): tempo totale in minuti compreso tra l'inizio e la fine del sonno;
- Wake after sleep onset (WASO): insieme dei momenti di veglia avvenuti durante il sonno totale;
- Sleep efficiency percentage (SE%): rapporto tra tempo effettivo di sonno e tempo trascorso a letto, moltiplicato per 100;
- Number of wake episodes (NA): numero totale di risvegli durante il sonno.



Figura 10 Actigrafo [93]

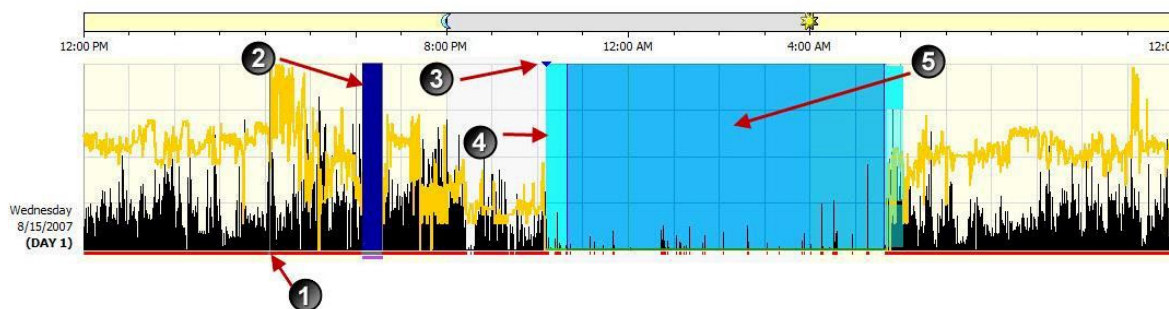
L'actigrafo presenta anche un tasto comunemente chiamato "indicatore di eventi". L'indicatore di eventi consente al paziente di segnalare un evento (per esempio quando va a letto e quando si sveglia). Dopo aver premuto il pulsante per 2 secondi, il software segnala l'evento sull'actogramma per una facile visualizzazione.

I dati raccolti dall'actigrafo possono essere recuperati e salvati, nonché visualizzati sotto forma grafica: l'actogramma, una visualizzazione grafica della distribuzione dei periodi di riposo e di attività di un soggetto nel corso della giornata.



Ciò che è possibile visualizzare all'actogramma sono:

- l'attività, rappresentata da barre nere verticali;
- i dati relativi alla luce bianca, rappresentati dalla linea gialla;
- gli intervalli di sonno, rappresentati in blu;
- gli intervalli di semplice riposo, in ciano;
- gli intervalli esclusi, indicati con il blu scuro.



Voce	Descrizione
1	Le valutazioni sonno/veglia sono visualizzate sotto l'attività. Rosso indica veglia, Bianco indica sonno.
2	Gli intervalli esclusi sono rappresentati da un'ombreggiatura di colore blu scuro.
3	I marcatori eventi sono visualizzati come cunei di colore blu.
4	Gli intervalli di riposo sono rappresentati da un'ombreggiatura di colore ciano 2.
5	Gli intervalli di sonno sono rappresentati da un'ombreggiatura di colore blu.

Le istruzioni date ai pazienti sono state quelle di svolgere regolarmente le attività quotidiane e di mantenere l'abituale ritmo sonno/veglia nonché evitare "riposini diurni".

Emicrania e sonno

La relazione tra cefalea e sonno è certamente complessa e pluridirezionale, anche se rimane ancora in gran parte enigmatica. Da un lato l'insonnia, ma non solo, può lasciare in eredità anche il disturbo emicranico, dall'altro chi soffre di mal di testa rischia spesso di non godere di un sonno ristoratore.

L'esistenza di una relazione tra sonno e cefalee è nota da oltre un secolo; nel 1853, Romberg scriveva "l'attacco di cefalea generalmente finisce con un sonno profondo e ristoratore" e nel 1873 Liveing sottolineava il ruolo del sonno nel terminare l'attacco emicranico, inoltre, sia l'eccesso che la deprivazione di sonno, venivano riconosciute come cause scatenanti l'attacco emicranico. [94]

Oltre all'emicrania anche altre cefalee primarie ben caratterizzate come la cefalea a grappolo e l'emicrania cronica parossistica hanno tipiche esacerbazioni nel sonno. Esiste inoltre un particolare tipo di cefalea primaria, la cefalea ipnica, a ricorrenza esclusiva nel sonno. [95]

Ad ogni modo, appurata la correlazione clinica emicrania-sonno, per fornire una solida base scientifica, diversi studi hanno cercato di esplorare le fondamenta anatomiche e fisiologiche del fenomeno. Infatti, un gruppo di ricerca spagnolo ha riscontrato che le vie nervose che controllano il sonno ed il dolore sono anatomicamente, fisiologicamente e dal punto di vista neurochimico crociate. Queste connessioni sono prodotte da due differenti strutture: 1) nuclei serotonergici del tronco encefalico (la loro attività si riduce nel sonno REM e sono coinvolti nel controllo antinocicettivo); 2) terminali serotonergici del nucleo sovrachiasmatico dell'ipotalamo. Le cellule appartenenti a questo nucleo dell'ipotalamo vengono perse col passare degli anni e dunque le loro funzioni di regolazione sul ritmo circadiano vengono meno. Ne consegue un'alterazione del ciclo sonno-veglia e del controllo del dolore, con sviluppo di una cefalea che insorge proprio nella fase REM del sonno.

Ancora oggi la discussione su quale sia il "generatore" degli attacchi emicranici rimane aperta, ma anche altri studi sottolineano il ruolo centrale dell'ipotalamo. È, difatti, la struttura di mezzo a cavallo tra i due massimi sistemi, quello nervoso e quello endocrino. Grazie alle sue molteplici connessioni, da una parte contribuisce alla genesi ed al controllo delle emozioni e della memoria e dall'altra svolge una funzione di controllo sulla ghiandola pituitaria. Molti dei sintomi che precedono un attacco emicranico trovano la loro origine

nell'ipotalamo. Infatti, l'orexina ed altri ormoni ipotalamici sono coinvolti nella regolazione del sonno, nel controllo della termoregolazione e del dolore ed esercitano la loro influenza anche sul sistema neuroendocrino. Questa struttura potrebbe dunque svolgere un ruolo importante per quanto concerne l'origine degli attacchi e potrebbe spiegare l'influenza del sonno, delle abitudini alimentari e del peso in eccesso sulla comparsa degli episodi emicranici. A corroborare queste ipotesi vi sono alcuni studi che dimostrano come l'attivazione ipotalamica attraverso la via H2 15OPET possa essere chiamata in causa come possibile meccanismo trigger. Infatti, durante gli attacchi spontanei, è possibile rilevare proprio l'attivazione di questa via. [96]

Verrebbe comunque da chiedersi se questa attivazione sia la causa o la conseguenza del dolore emicranico.

Un'emergenza preferenziale degli attacchi emicranici durante la notte o al risveglio, è stata ampiamente documentata nell'emicrania senz'aura. [97] Sono stati condotti studi su un ampio campione di pazienti emicranici (3582 attacchi emicranici di 1698 pazienti) in merito alla presenza di un eventuale pattern circadiano nella presentazione dell'attacco emicranico, evidenziando come la massima probabilità di verificarsi dell'attacco emicranico, si presentasse tra le 4:00 e le 9:00 del mattino. Risultati simili sono stati confermati in un campione selezionato di pazienti con bassa frequenza mensile degli attacchi; in base ai diari clinici dei 3 mesi precedenti, il 42% degli emicranici presentava più del 75% degli attacchi durante la notte o al mattino presto, specialmente tra le 3:00 e le 7:00 del mattino. [98]

Inoltre, [99] valutando una popolazione di pazienti emicranici, 40 con emicrania episodica e 40 con emicrania "trasformata", al fine di evidenziare fattori coinvolti nella cronicizzazione della cefalea, hanno evidenziato come il 55% dei pazienti emicranici episodici ed il 62,5% dei cronici, riportassero di svegliarsi al mattino o di essere svegliati molto presto al mattino dalla cefalea.

Studi polisonnografici, seppur limitati, hanno infine mostrato come gli attacchi emicranici tendano a emergere preferenzialmente in associazione al sonno REM e in maniera minore agli stadi 3 e 4 NREM. [100]

Altri studi hanno analizzato l'associazione tra i diversi cronotipi e alcune caratteristiche dell'emicrania, risultando interessanti per ottimizzare la gestione terapeutica dei singoli

pazienti. Per “cronotipo” si fa riferimento alla tendenza di un individuo ad essere maggiormente attivo in un particolare periodo della giornata. Spesso ci si riferisce a persone “allodole” che si alzano alla mattina presto e sono maggiormente attive nella prima parte del giorno e persone “gufo”, capaci invece di concentrare le energie durante la sera e che preferiscono andare a letto tardi. Si parla anche di tipo circadiano, rispettivamente “prevalenza diurna” o “prevalenza notturna”. Gli esseri umani sono generalmente animali diurni, attivi durante il giorno. Come la maggior parte degli animali diurni, gli schemi di attività sono controllati in modo endogeno dai ritmi circadiani.

Nei cronotipi, la variazione normale dei cicli sonno/veglia varia da circa 2 ore prima a 2 ore dopo rispetto alla media. Le persone che eccedono rispetto a queste variazioni possono avere difficoltà nel lavoro, nella scuola e nelle attività sociali. Se una persona ha forti tendenze "allodola" o "gufo", tali da non permettere una partecipazione normale nella società, allora viene considerata affetta da un disturbo del ritmo circadiano del sonno.

Ovviamente la variabile età deve essere considerata nella determinazione del cronotipo, poiché una persona che va a dormire alle 23:30 potrebbe indicare un tipo mattiniero se è uno studente, ma potrebbe essere relativa a un tipo serale se il soggetto ha un'età compresa tra 40 e 60 anni.

Ad ogni modo, uno studio di questa Università condotto dalla Dott.ssa Viticchi et al. [101] condotto durante un periodo di un anno, ha valutato 171 soggetti con emicrania e i risultati suggeriscono che il cronotipo può influenzare alcuni aspetti clinici dell'emicrania. In particolare, i cosiddetti gufi hanno riscontrato un aumento della frequenza degli attacchi di emicrania. La correlazione tra frequenza degli attacchi e cronotipo a prevalenza serale può essere, almeno in parte, spiegata dal fatto che questi soggetti sono disallineati rispetto alle consuete abitudini sociali e lavorative. In particolare, nelle allodole, i ritmi circadiani non sono disturbati dalle attività quotidiane e il numero di attacchi può dipendere principalmente dalla predisposizione individuale all'emicrania e da altri fattori scatenanti. Nei gufi, invece, l'interruzione del sonno e la conseguente minore qualità del sonno, dovuta alla necessità di impegnarsi nelle attività sociali e lavorative programmate al mattino, possono scatenare attacchi di emicrania. Ciò è particolarmente vero per le attività scolastiche o le mansioni lavorative. [102]

I disturbi del ritmo circadiano del sonno (CRSD) sono descritti come alterazioni croniche del ritmo sonno-veglia secondarie al disaccordo tra il ritmo circadiano endogeno e i tempi sonno-veglia regolati dalle attività scolastiche o lavorative. Si potrebbe ipotizzare che l'emicrania sia una sorta di CRSD generato da un'alterazione del ritmo circadiano imposta dalle attività di vita e di lavoro in soggetti predisposti. Al contrario, quando il ritmo sonno-veglia è simile al ritmo endogeno, i soggetti emicranici possono presentare una bassa frequenza di forti cefalee. Secondo alcuni autori, l'emicrania potrebbe essere interpretata come il risultato dello sforzo per mantenere l'omeostasi contrastando la desincronizzazione tra fenotipo circadiano e stile di vita. [103]

Sono state ampiamente studiate le implicazioni terapeutiche dei ritmi circadiani nelle malattie neurologiche che si presentano con eventi parossistici come l'epilessia. Diversi studi, che hanno valutato l'influenza dei cronotipi, hanno mostrato che tempi diversi di somministrazione del farmaco potrebbero modificare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento. [104]

Emicrania ed epilessia condividono diversi aspetti fisiopatologici tra cui un'alterazione delle connessioni elettriche cerebrali. Entrambi presentano una crisi parossistica e condividono alcuni approcci terapeutici. Sulla base di queste considerazioni, potrebbe essere presa in considerazione anche una cronoterapia per i pazienti con emicrania. Di conseguenza, un tempo personalizzato per la somministrazione del farmaco potrebbe migliorare l'efficacia del trattamento.

Diversi studi hanno mostrato bassi livelli di melatonina in soggetti con emicrania cronica. [105] Nei pazienti con emicrania, livelli più elevati di melatonina vengono dosati nei giorni senza cefalea. Sulla base di questi dati, sono stati condotti alcuni studi che valutavano la melatonina come possibile approccio terapeutico per l'emicrania, ma i risultati sono stati controversi. Solo una dose di 3 mg/die è risultata significativamente associata ad un effetto positivo, ma un impiego più razionale della terapia con melatonina, basato sul cronotipo dei pazienti, dovrebbe essere considerato per valutare appieno le potenzialità di questo approccio terapeutico. [106]

In conclusione, il rapporto tra emicrania e sonno sembra essere un po' il concetto: "è venuto prima l'uovo o la gallina?", ovvero, è il mal di testa che causa il disturbo del sonno o è il

disturbo del sonno che causa il dolore? Secondo la ricerca, il sonno scarso predice più spesso l'insorgenza del mal di testa o comunque una maggiore sensibilità al dolore il giorno successivo, rispetto al contrario.

Vari studi hanno anche dimostrato che i bambini che dormono poco da oltre un decennio corrono un rischio maggiore di sviluppare un problema di mal di testa episodico o cronico nella giovane e media età adulta. [107]

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario: valutare la qualità del sonno ed il ritmo circadiano in pazienti con emicrania episodica dopo fallimento di almeno 3 linee di terapia di prevenzione, all'inizio e in seguito a 3 mesi di trattamento con anticorpi monoclonali che agiscono sul pathway del CGRP.

Obiettivi secondari:

- a) valutare il miglioramento clinico su scala MIDAS ed HIT-6 dopo 3 mesi di terapia con anticorpi monoclonali;
- b) valutare il miglioramento clinico per quanto riguarda la sonnolenza diurna utilizzando scala Epworth dopo 3 mesi di terapia con anticorpi monoclonali;
- c) valutare il miglioramento clinico per quanto riguarda la qualità del sonno al Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) dopo 3 mesi di terapia con anticorpi monoclonali.
- d) valutare se il dato soggettivo sul cronotipo ottenuto tramite punteggio al questionario MEQ-SA trova conferma nel dato oggettivo actigrafico

MATERIALI E METODI

Per lo studio sono stati reclutati, in un periodo di 11 mesi, 10 pazienti giunti presso il centro Cefalee della Clinica di Neurologia degli Ospedali Riuniti di Ancona ai quali veniva posta diagnosi di emicrania episodica resistente. I dati clinici sono stati raccolti a partire dalle informazioni riferite al momento del colloquio anamnestico ed al follow up a 3 mesi. Per tutti i pazienti sono stati raccolti i dati anagrafici ed anamnestici (terapie profilattiche pregresse, terapia dell'attacco) e delle valutazioni *cliniche* ambulatoriali eseguite secondo pratica clinica, con particolare riferimento alla frequenza di episodi emicranici (scala MIDAS), sonnolenza diurna (scala Epworth), qualità del sonno (PSQI). I dati anagrafici, il punteggio al PSQI ed i dati actigrafici sono stati infine confrontati con una popolazione di pazienti sani. Tutti i dati sono stati conservati ed inseriti in un file di Excel.

Nel dettaglio, a tutti i pazienti, prima dell'inizio e dopo 3 mesi dall'avvio della terapia con anticorpi monoclonali agenti sulla via del CGRP, sono stati somministrati i seguenti questionari e scale:

-MEQ-SA (morningness-eveningness questionnaire self assessment): test validato e ampiamente utilizzato per esplorare e differenziare i cronotipi del sonno. Si compone di 19 domande che mirano ad indagare: l'orario in cui, se non ci fossero vincoli, si preferirebbe andare a letto; la necessità di dover sentire la sveglia per alzarsi; la difficoltà e la rapidità nel risveglio mattutino; l'appetito e la stanchezza al risveglio; la capacità di fare attività fisica nel primo mattino e la capacità di farla in tarda serata; l'ora in cui si avvertirebbe la necessità di dormire la sera; l'ora migliore per affrontare un test mentalmente molto faticoso; la necessità di recuperare il sonno al mattino qualora, eccezionalmente, venisse posticipata l'ora di addormentamento; il comportamento adottato di fronte alla necessità di lavorare dalle 4 alle 6 del mattino (andare a dormire prima, dopo, non andare a dormire); l'ora in cui, preferibilmente, si sceglierebbe di fare un lavoro fisicamente impegnativo; l'orario in cui si preferirebbe lavorare. In base al punteggio ottenuto al MEQ-SA, i pazienti possono essere così stratificati: un punteggio compreso tra 70 ed 86 identifica un paziente decisamente mattutino; un punteggio tra 59 e 69 ne individua uno moderatamente mattutino; se si ottiene un punteggio tra 42 e 58, allora si possiede un cronotipo intermedio; il moderatamente

serotino ottiene un punteggio tra 31 e 41; infine, un punteggio compreso tra 16 e 30 identifica un soggetto decisamente serotino.

- Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): questionario in grado di valutare la qualità del sonno del mese precedente alla sua compilazione. Si compone di 19 domande di autovalutazione e 5 domande facoltative di valutazione da parte di chi dorme col paziente (marito/moglie o compagno di stanza). Il punteggio totale è dato dalla somma degli scores delle sette componenti in cui sono raggruppati gli item del questionario; esso varia da 0 a 21, con 0 che indica l'assenza di problemi nella qualità del sonno, mentre 21 indica la presenza di gravi difficoltà nella qualità dello stesso.

- scala MIDAS (Migraine Disability Assessment Score Questionnaire): questionario che offre il quadro della disabilità causato dagli attacchi emicranici nell'arco degli ultimi 3 mesi. Il paziente deve rispondere a 5 domande che riflettono i giorni in cui le sue attività sono state impedito o nettamente limitate a causa dell'emicrania.

- scala di Epworth: test composto da 8 semplici domande in grado di fornire una misura della sonnolenza diurna.

- questionario HIT-6 (Headache Impact Test-6): test composto da sei items che esplorano il dolore, il funzionamento sociale e cognitivo, l'impatto sul lavoro ed il disagio psicologico. Il paziente risponde a ciascuna delle sei domande correlate utilizzando una delle seguenti cinque risposte: mai; raramente; a volte; molto spesso; sempre.

Inoltre i pazienti, una settimana prima dell'inizio della terapia con anticorpi monoclonali, sono stati istruiti all'utilizzo dell'actigrafo. Le istruzioni date ai pazienti sono state quelle di svolgere regolarmente le loro attività quotidiane e di mantenere il loro abituale ritmo sonno/veglia. È stato anche richiesto loro di evitare di fare riposi diurni se non già abituali (più di due volte a settimana). Non sono infatti inclusi nell'analisi del sonno periodi di sonno durante il giorno o prima di andare a letto la sera. Tutti i soggetti sono stati incoraggiati a segnalare sul diario del sonno il più precisamente possibile gli orari in cui spegnevano la luce, in cui la riaccendevano ed ogni momento trascorso fuori dal letto. È stata inoltre acquisita una registrazione actigrafica settimanale di venti soggetti sani, con il relativo abbinamento, che hanno quindi costituito il gruppo controllo.

Per lo studio è stato utilizzato il seguente modello di actigrafo: *Philips Respironics Actiwatch Spectrum or Philips Respironics Actiwatch-2*.

Tale actigrafo è stato indossato dal paziente per 7 giorni a partire da una settimana prima dell'inizio della terapia con anticorpi monoclonali e per ulteriori 7 giorni a 3 mesi dall'inizio della terapia con anticorpi monoclonali. I parametri actigrafici presi in considerazione sono stati:

- Time in bed (TIB): tempo in minuti trascorso a letto;
- Sleep onset latency (SOL): intervallo in minuti compreso tra lo spegnimento della luce e l'inizio del sonno;
- Total sleep time (TST): tempo totale in minuti compreso tra l'inizio e la fine del sonno;
- Wake after sleep onset (WASO): insieme dei momenti di veglia avvenuti durante il sonno totale;
- Sleep efficiency percentage (SE%): rapporto tra tempo effettivo di sonno e tempo trascorso a letto, moltiplicato per 100;
- Number of wake episodes (NA): numero totale di risvegli durante il sonno.

Al termine della settimana, ciascun paziente ha restituito il dispositivo e si è proceduto con il recupero ed il salvataggio dei dati. I dati actigrafici sono stati processati nel software *Philips Actiware 6*.

RISULTATI

Complessivamente sono stati reclutati 10 pazienti affetti da emicrania resistente, con una età media di $46,44 \pm 3,46$ anni. I soggetti di sesso femminile rappresentano il 70% del campione (7 pazienti). Procedendo nell'analisi descrittiva delle variabili valutate solo prima della terapia con anticorpi monoclonali possiamo notare che:

-in media il numero di attacchi di cefalea al mese è di 15,60 con una deviazione standard di 2,36;

-il numero di farmaci di profilassi assunti in precedenza è di $3,80 \pm 0,327$;

-in tutti i casi il farmaco d'attacco utilizzato dal paziente appartiene alla categoria dei triptani.

In totale 2 pazienti hanno scelto di lasciare lo studio prima del termine: una paziente di sesso femminile prima della prima registrazione con actigrafo ed un paziente di sesso maschile prima della seconda registrazione con actigrafo a distanza di 3 mesi.

Prendendo in considerazione il ritmo circadiano, il 30% è rappresentato da soggetti con cronotipo mattutino, il 50% da soggetti con un cronotipo intermedio, ed il 20% da un cronotipo serotino.

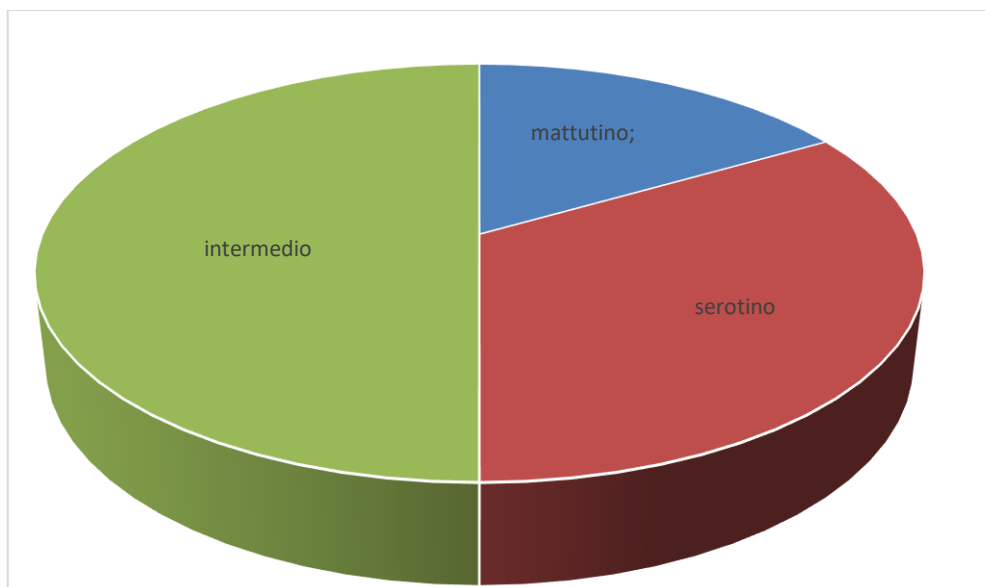


Figura 11 Distribuzione dei cronotipi nella popolazione campione

Considerata la distribuzione delle variabili continue e la numerosità del campione, le variabili in esame valutate prima e dopo terapia con anticorpi monoclonali agenti sulla via del CGRP sono state analizzate mediante test di Wilcoxon. Utilizzando tale test per il confronto sui punteggi ottenuti alle scale ed ai questionari sono stati ottenuti i seguenti risultati :

- variazione statisticamente significativa nel punteggio ottenuto alla scala MIDAS (media MIDAS pre=124,38±51,05; media MIDAS post=32,63±26,50; p=0,018);

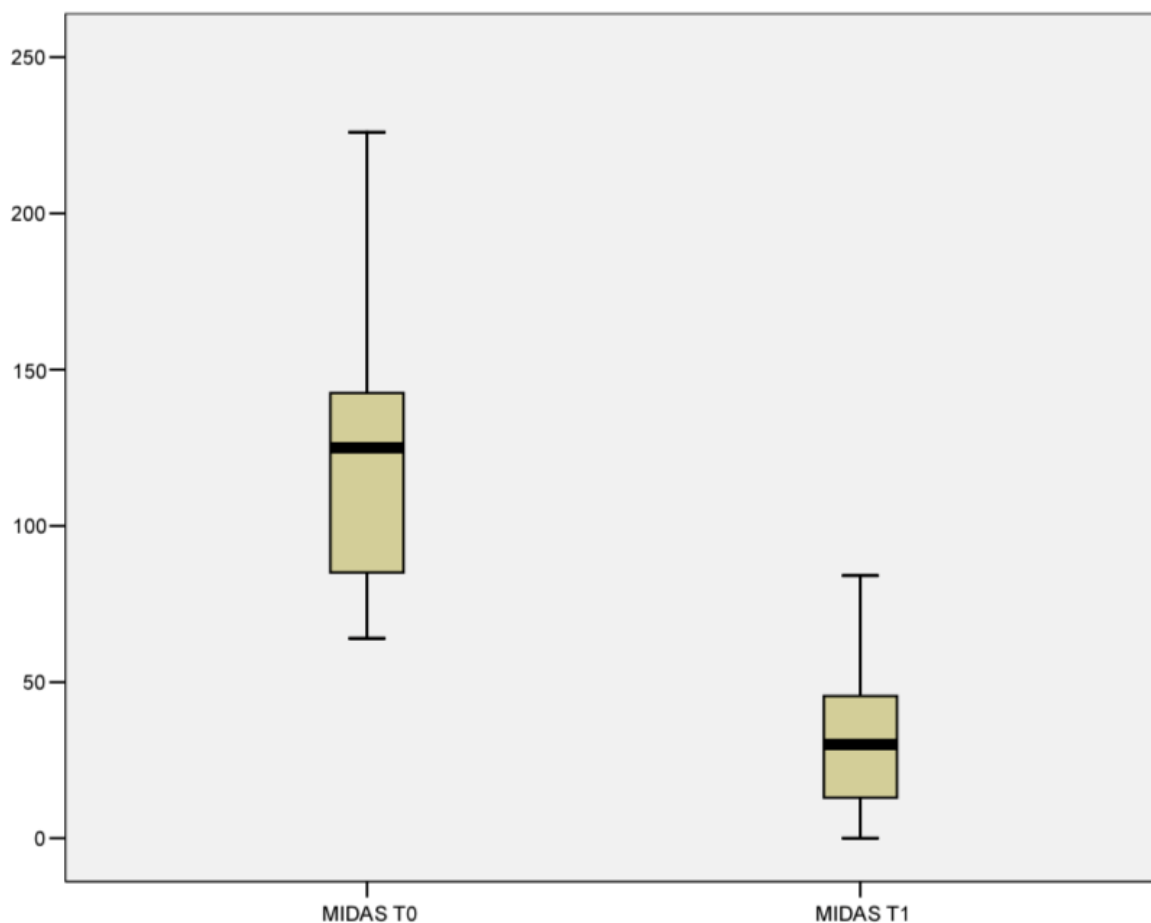


Figura 12 box-plot che confronta il punteggio MIDAS al tempo 0 (T0) e dopo 3 mesi (T1) di terapia con mAbs anti-CGRP

- variazione statisticamente significativa nel punteggio ottenuto alla scala BS-11 (media BS-11 pre= $9,38 \pm 0,744$; media BS-11 post= $7,63 \pm 2,67$; $p=0,044$);

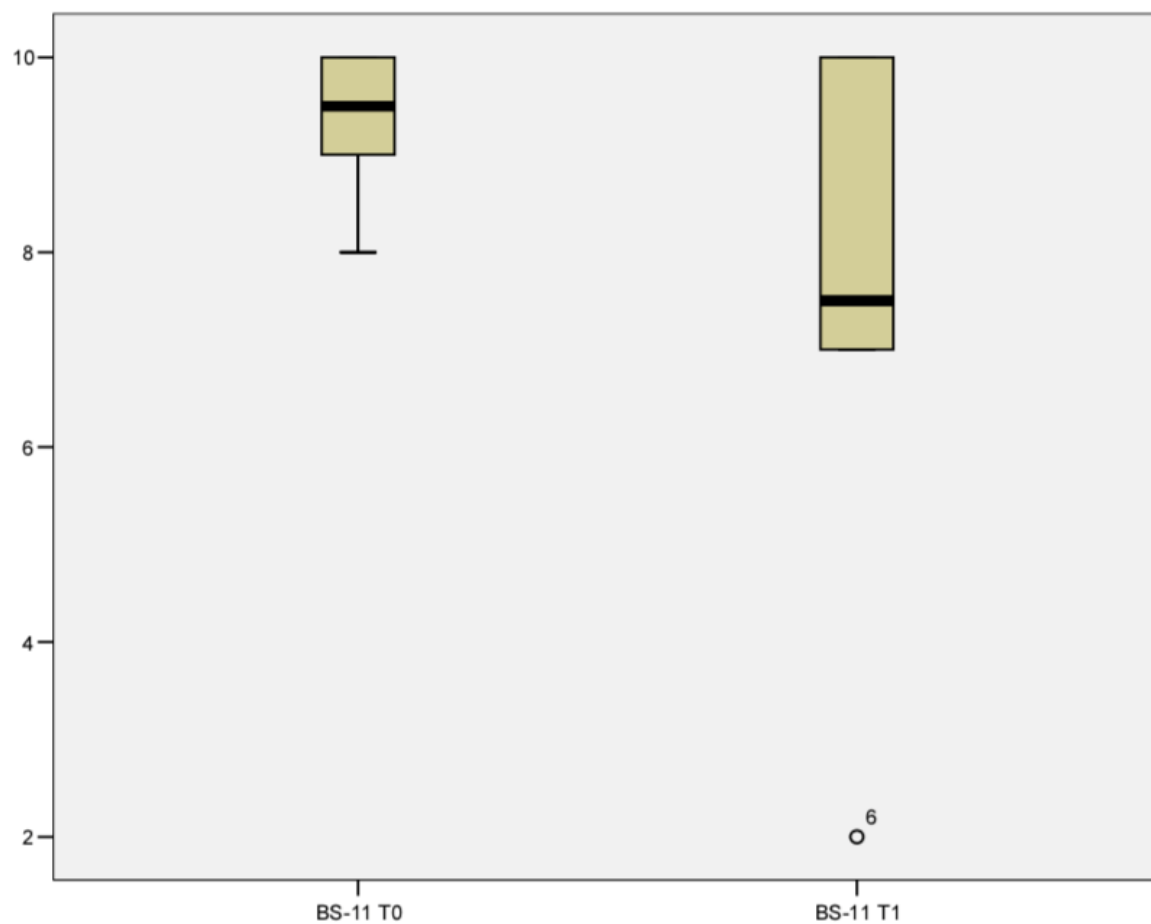


Figura 13 box-plot che confronta il punteggio BS-11 al tempo 0 (T0) e dopo 3 mesi (T1) di terapia con mAbs anti-CGRP

- variazione statisticamente significativa nel punteggio ottenuto alla scala PSQI (media PSQI pre=12,38±3,38; media PSQI post=9,13±2,475; p=0,012);

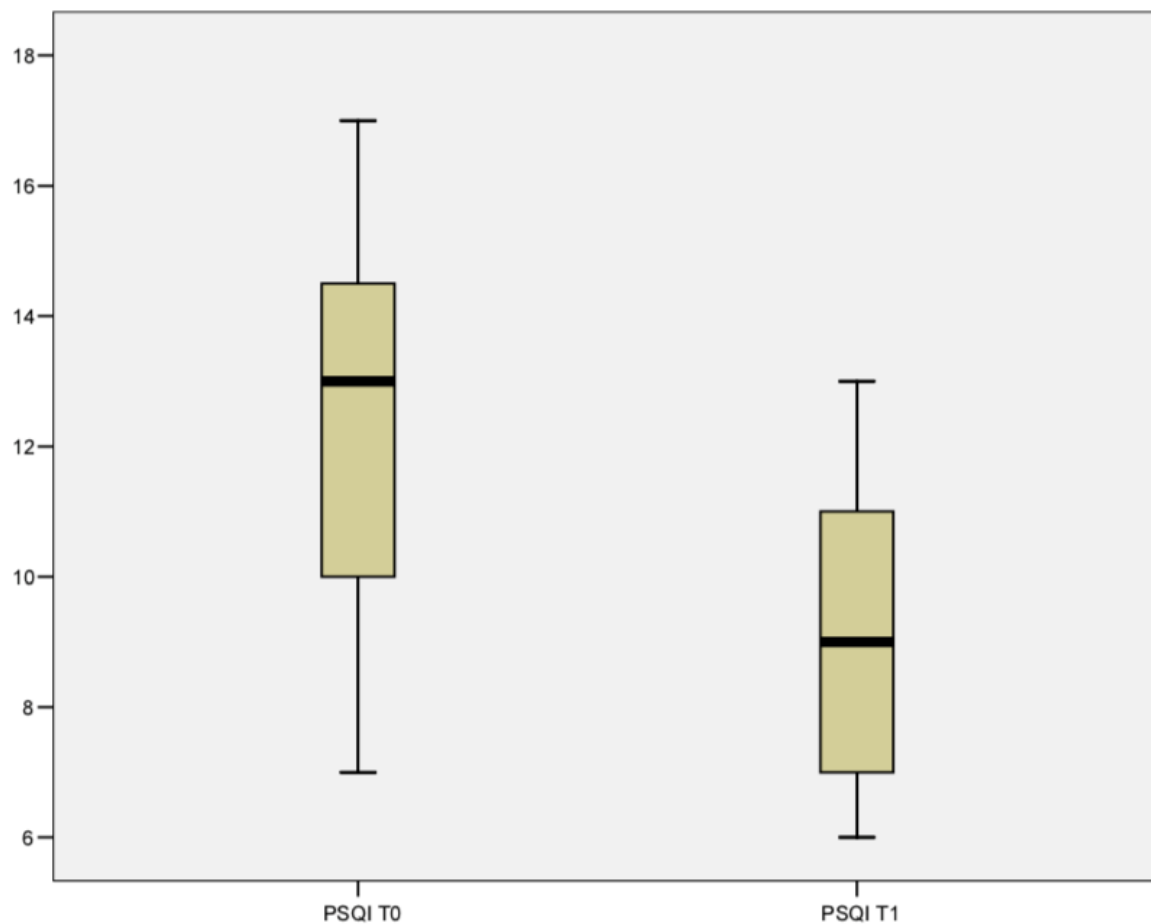


Figura 14 box-plot che confronta il punteggio PSQI al tempo 0 (T0) e dopo 3 mesi (T1) di terapia con mAbs anti-CGRP

- variazione statisticamente non significativa nel punteggio ottenuto alla scala Epworth Sleepiness Scale (media ESS pre= $8,38 \pm 6,93$; media ESS post= $6,88 \pm 5,51$; $p=0,058$);

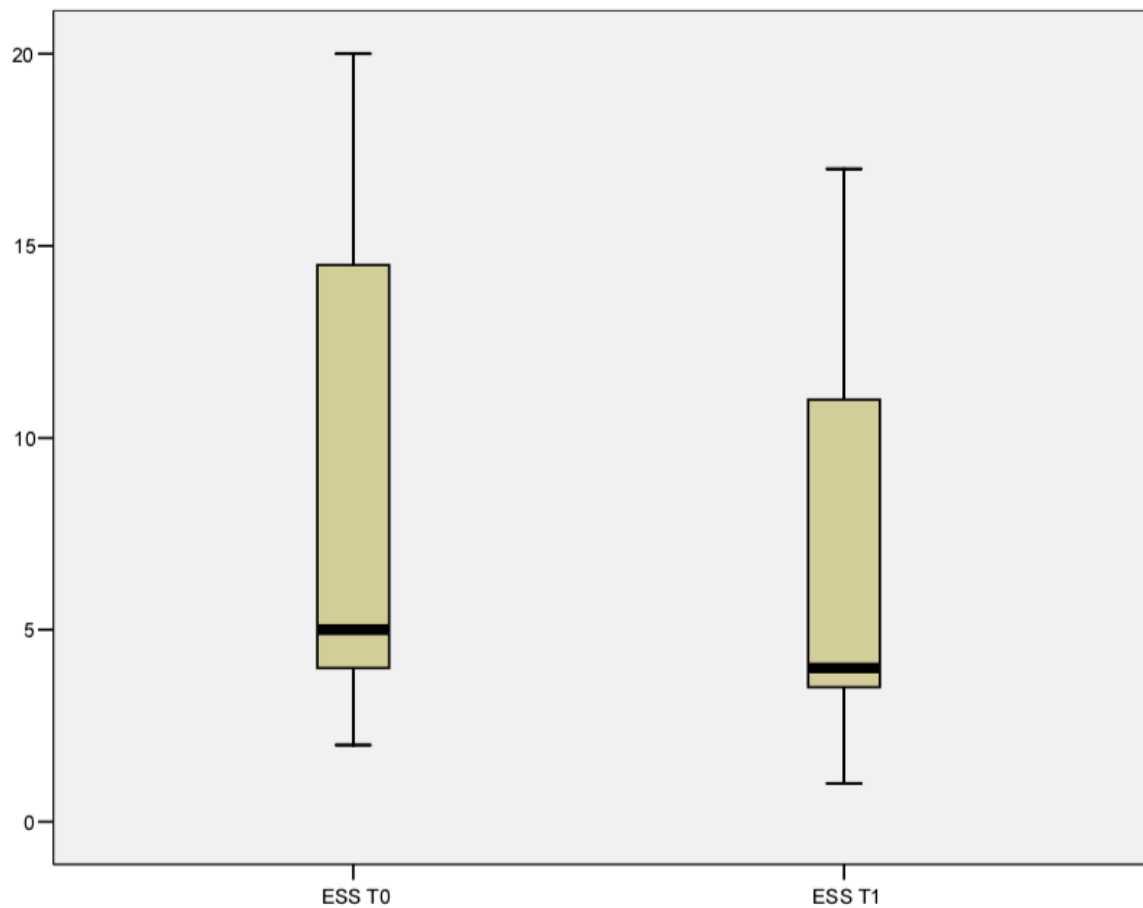


Figura 15 box-plot che confronta il punteggio ESS al tempo 0 (T0) e dopo 3 mesi (T1) di terapia con mAbs anti-CGRP

- variazione statisticamente non significativa nel punteggio ottenuto al questionario MEQ-SA (media MEQ-SA pre=53,75±8,31; media MEQ-SA post=49,63±9,96; p=0,204);

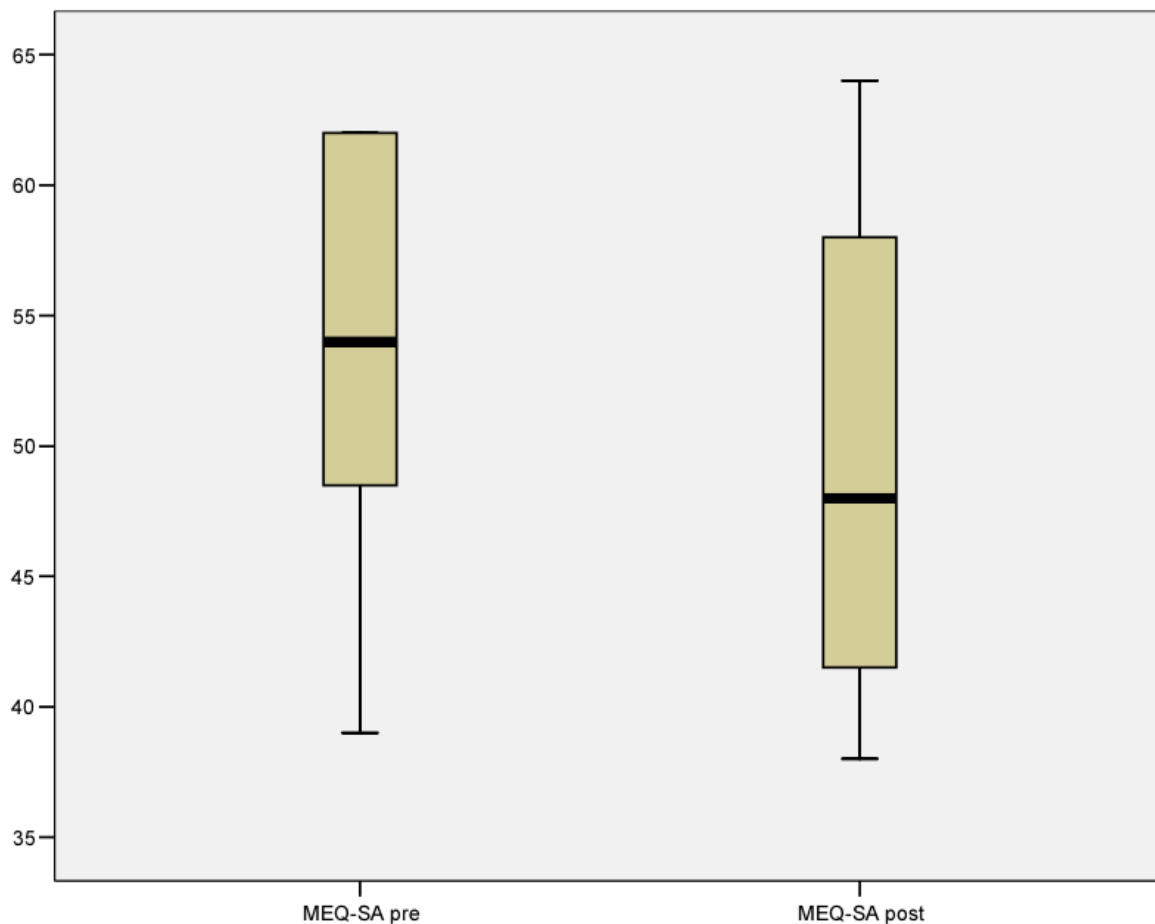


Figura 16 box-plot che confronta il punteggio MEQ-SA al tempo 0 (T0) e dopo 3 mesi (T1) di terapia con mAbs anti-CGRP

Per quanto riguarda il confronto tra parametri actigrafici prima e dopo terapia con anticorpi monoclonali, mediante il test di Wilcoxon, si nota una differenza non statisticamente significativa nell'efficienza del sonno (media efficienza del sonno pre=89,86±4,99; media efficienza del sonno post=89,24±2,53; p=0,327).

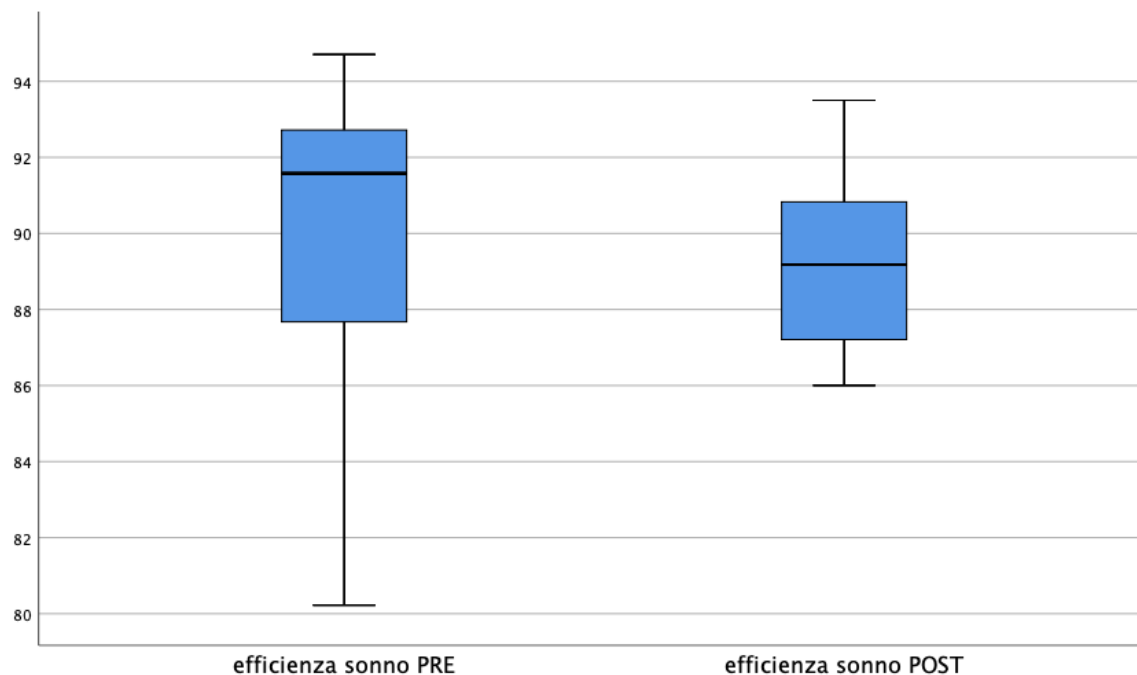


Figura 17 box-plot che confronta l'efficienza del sonno al tempo 0 (T0) e dopo 3 mesi (T1) di terapia con mAbs anti-CGRP

Le variabili del nostro campione sono state “matchate” con una popolazione controllo di soggetti sani. Le variabili continue “punteggio al PSQI al tempo 0 (PSQI T0)”, “efficienza sonno al tempo 0” nella popolazione campione (casi) e nella popolazione di soggetti sani (controlli) sono state confrontate mediante t-test e sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- differenza statisticamente significativa al punteggio PSQI (punteggio PSQI medio casi= $12,70 \pm 3,37$; punteggio PSQI medio controlli= $3,15 \pm 0,875$; $p=0,000$);
- differenza statisticamente non significativa nell'efficienza valutata con metodo actigrafico (efficienza media casi= $90,20 \pm 4,77$; efficienza media controlli= $92,22 \pm 1,92$; $p=0,39$).

La variabile dicotomica “sesso” nei casi e nei controlli è stata confrontata mediante test chi-quadro e non è stata ottenuta una differenza statisticamente significativa ($p=0,26$).

DISCUSSIONE

Questo studio affronta sotto diversi aspetti la problematica del sonno nell'ambito dell'emicrania resistente e/o refrattaria prima e dopo terapia con anticorpi monoclonali, cerca quindi di ampliare le conoscenze, ancora piuttosto ridotte nella letteratura internazionale, sui rapporti che intercorrono fra anticorpi monoclonali che bloccano la via del CGRP ed il sonno.

Dai risultati ottenuti si evince che tre mesi di terapia con anticorpi monoclonali migliorano il *burden* della cefalea in termini di frequenza ed intensità. Il dato emerge dopo aver valutato il punteggio di ogni singolo questionario utilizzato (MIDAS, HIT-6, HURT).

Ancora più interessante è l'analisi dei risultati ottenuti andando ad esaminare la sfera del sonno sia in termini qualitativi (tramite i questionari auto-somministrati ESS, PSQI e MEQ-SA) che semi-quantitativi tramite valutazione actigrafica. Se si osservano i punteggi ottenuti sui questionari sul sonno emerge in maniera più o meno netta il miglioramento negli *scores* pre e post terapia con anticorpi monoclonali. A rigor di logica, nello studio con actigrafo ci si aspetterebbe un miglioramento in termini di efficienza del sonno. Questo miglioramento non solo non si verifica, ma l'andamento è addirittura in contro-tendenza (anche se non statisticamente significativo) con quanto osservato nei questionari. In altri termini, i risultati derivanti dall'analisi dei questionari e quelli derivanti dall'analisi quantitativa non appaiono in sintonia, anzi, sembrerebbero smentirsi a vicenda.

Per superare l'apparente contraddizione possiamo seguire diversi ragionamenti: in primo luogo, nonostante la percezione, valutata dal paziente tramite questionario PSQI, di scarsa qualità del sonno (tutti i pazienti del campione hanno un punteggio PSQI pre e post terapia con anticorpi monoclonali superiore a 5), l'efficienza dello stesso, valutata con metodica actigrafica, risulta non patologica nella quasi totalità dei casi (solo un paziente ha una efficienza $\leq 85\%$ sia pre che post terapia con anticorpi monoclonali). Questo è un risultato che potavamo aspettarci visto, come descritto precedentemente, il nesso imprescindibile tra emicrania e alterata qualità del sonno. Dalla letteratura [108] sappiamo che le persone con emicrania, in particolare quelle con emicrania cronica, riferiscono una qualità soggettiva del sonno peggiore rispetto agli individui sani. Gli adulti mostrano un sonno REM

significativamente inferiore, mentre i bambini mostrano anche un tempo di sonno significativamente ridotto, un inizio del sonno più breve e più veglia rispetto ai controlli.

Dunque, il paziente emicranico riposa male e tutti i pazienti partecipanti allo studio lo hanno confermato nei questionari di valutazione soggettiva pre somministrazione del farmaco monoclonale che agisce sul pathway CGRP. Eppure, dopo 3 mesi di terapia, si rileva un miglioramento soggettivo sulla qualità del sonno. Quello che emerge per quanto riguarda una visione non soggettiva, ma basata sulla rilevazione actigrafica è un risultato non statisticamente significativo. Nello specifico, se si osservano le medie delle efficienze del sonno tra prima e dopo terapia con anticorpi monoclonali troviamo uno scarto tra le medie dello 0,42%, insufficiente a livello clinico per giustificare un reale impatto della terapia con anticorpi monoclonali sulla variabile in questione. Il che significa che questi farmaci non alterano il rapporto con il sonno. Non si può dire lo stesso di altri farmaci più datati, usati sempre per la profilassi dell'emicrania quali i betabloccanti o gli antidepressivi. La maggiorparte degli antidepressivi altera il sonno, come evidenziato dalle modifiche nei modelli di elettroencefalografia registrati durante il sonno, con effetti più evidenti nella fase REM. [109]

Da una metanalisi [108] sul rapporto sonno-emicrania del Medical Research Council emerge una considerazione: a molti pazienti con emicrania vengono somministrati trattamenti che influiscono sul ciclo del sonno. Per molti studi era stato impossibile dedurre se i pazienti in cura con tali farmaci fossero esclusi dagli stessi studi. Tuttavia, quando questa è stata inclusa come variabile moderata nell'analisi pediatrica per il total sleep time (TST) ovvero il tempo totale di sonno, gli studi che avevano escluso i pazienti che prendevano tali farmaci hanno avuto un minor effetto di riduzione del tempo di sonno totale, suggerendo che i farmaci potrebbero contribuire alle differenze nel TST. In effetti, i β -bloccanti, comuni farmaci per la prevenzione dell'emicrania, riducono il TST. Tuttavia, rimaneva un'eterogeneità residua significativa che non poteva essere spiegata da questo moderatore, suggerendo che siano coinvolti altri fattori.

Altro ragionamento per valicare l'apparente contraddizione circa l'andamento in senso opposto delle variabili *punteggio PSQI* ed *efficienza del sonno* consiste nel procedere dando per assodato che la differenza in efficienza del sonno esista e che, ampliando la numerosità campionaria, sia addirittura più ampia di quella osservata.

Un altro risultato interessante, meramente qualitativo, che emerge osservando il database è che il cronotipo del paziente non rispetta gli orari in cui il paziente effettivamente dorme, ovvero il paziente serotino non tende ad andare a dormire dopo e quello mattutino prima. Possiamo spiegare questo risultato con il fatto che la percezione del cronotipo da parte del paziente si basa su domande che chiedono al paziente quando *preferisce* e non quando *deve* andare a dormire. Tutti i pazienti presi in considerazione in questo studio sono in età lavorativa ed i ritmi sonno-veglia sono dettati più dalle esigenze lavorative che dalle reali scelte degli individui.

CONCLUSIONI

I risultati descritti in questo studio hanno evidenziato che:

-gli anticorpi monoclonali che agiscono sul pathway del CGRP vanno ad alleggerire in maniera consistente il *burden* della cefalea percepito dal paziente (miglioramento statisticamente significativo alle scale MIDAS ed HIT6);

-gli anticorpi monoclonali che agiscono sul pathway del CGRP sembrano migliorare anche il modo in cui la qualità del sonno viene percepita dal paziente (miglioramento statisticamente significativo al punteggio PSQI);

-gli anticorpi monoclonali che agiscono sul pathway del CGRP non modificano in maniera statisticamente significativa l'efficienza del sonno (valutato con metodo actigrafico) e nemmeno la sonnolenza diurna (valutata con scala Epworth) percepita dal paziente;

-gli orari sonno-veglia sono in rapporto più alle esigenze lavorative del singolo paziente che al cronotipo.

I risultati ottenuti offrono ulteriori dati a sostegno dell'ipotesi che gli anticorpi monoclonali che agiscono sul pathway del CGRP siano la migliore e più efficace arma oggi a disposizione per ridurre l'impatto che l'emigrania ha sulla vita dei pazienti. Inoltre, considerando l'efficienza del sonno valutata con metodo actigrafico, gli anticorpi monoclonali costituiscono un farmaco sicuro che non altera in maniera significativa il riposo notturno degli individui affetti da questa forma di cefalea.

Dal confronto della popolazione campione (casi) con quella dei controlli sani ed in particolare dalla comparazione tra punteggio PSQI nei casi e punteggio PSQI nei controlli emerge che la percezione della qualità del sonno nei pazienti emigranici risulta peggiore rispetto a quella dei controlli, dato peraltro già noto in letteratura. [110]

Obiettivi futuri per migliorare il nostro studio sono: aumentare la numerosità campionaria, studiare le sottocategorie del punteggio PSQI per osservare se la terapia con anticorpi monoclonali tende a peggiorare un sottogruppo rispetto ad un altro, stratificare la popolazione campione per tipo di anticorpo monoclonale e studiare se esiste un rapporto tra

l'efficienza del sonno e quanto il cronotipo differisca dai ritmi imposti dal lavoro e della società.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Z. Giorgio, «<http://www.cefaleecampania.it/zanchin-giorgio.html>,» [Online].
- [2] R. Lipton, M. Bigal e M. Diamond, «Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy,» *Neurology*, pp. 343-349, 2007.
- [3] W. Stewart, R. Lipton e J. Liberman, «Variation in migraine prevalence by race,» *Neurology*, pp. 52-59, 1996.
- [4] M. Bigal, J. Liberman e R. Lipton, «Age-dependent prevalence and clinical features of migraine.,» *Neurology*, pp. 246-251, 2006.
- [5] «<https://www.ajmc.com/view/migraine-overview-and-summary--of-current-and-emerging-treatment-options>,» [Online].
- [6] A. Pakalnis, M. Bigal e J. Liberman, «Migraine and Hormones,» *Semin Pediatr Neurol.*, pp. 92-94, 2016.
- [7] «<https://n.neurology.org/content/22/4/355>,» [Online].
- [8] G. D'Andrea, D. D'Amico e G. Bussone, «The role of tyrosine metabolism in the pathogenesis of chronic migraine,» *Cephalalgia*, pp. 932-937, 2013.
- [9] G. D'Andrea, R. Ostuzzi e A. Bolner, «Study of tyrosine metabolism in eating disorders. Possible correlation with migraine.,» *Neurol Sci*, pp. 88-92, 2008 .
- [10] K. Eagle, «Toxicological effects of red wine, orange juice, and other dietary SULT1A inhibitors via excess catecholamines,» *Food and Chemical Toxicology*, pp. 2243-2249, 2012.
- [11] A. Nehlig, «Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients?,» *Pract Neurology*, pp. 89-95, 2016.

- [12] Humanitas, «<https://www.humanitas.it/sintomi/mal-di-testa/>,» [Online].
- [13] International Headache Society (IHS), *The International Classification of Headache Disorders*, 2018.
- [14] M. Russell e J. Olesen, «Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine,» *BMJ*, pp. 541-544, 1995.
- [15] E. Eren-Koçak e T. Dalkara, «Ion Channel Dysfunction and Neuroinflammation in Migraine and Depression,» *Front Pharmacol*, 2021 .
- [16] M. Tunis e H. Wolff, «Analysis of cranial artery pulse waves in patients with vascular headache of the migraine type.,» *Am J Med Sci*, p. 565–568, 1952.
- [17] M. Lauritzen, T. Olsen e N. Lassen, «Regulation of regional cerebral blood flow during and between migraine attacks,» *Ann Neurol*, pp. 569-572, 1983.
- [18] M. Ashina, J. Hansen e B. Dunga, «Human models of migraine-short-Term pain for long-Term gain,» *Nat Rev Neurol*, p. 713–724, 2017.
- [19] R. Woods, M. Iacoboni e J. Mazziotta, «Bilateral Spreading Cerebral Hypoperfusion during Spontaneous Migraine Headache,» 2010.
- [20] A. Leao, «Spreading Depression of Activity in the Cerebral Cortex,» *J Neurophysiol*, p. 359–390, 1944.
- [21] M. Lauritzen e N. Henrik Diemer, «Uncoupling of cerebral blood flow and metabolism after single episode of cortical spreading depression in the rat brain,» *Brain Res*, p. 405–408, 1986.
- [22] C. Ayata e M. Lauritzen, «Spreading depression, spreading depolarizations, and the cerebral vasculature,» *Physiol Rev*, p. 953–993, 2015.
- [23] C. Ayata, «Spreading depression and neurovascular coupling,» *Stroke* , pp. 87-89, 2013.

- [24] N. Hadjikhani, M. Sanchez Del Rio e O. Wu, «Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex,» *Proc Natl Acad Sci* , pp. 4687-92, 2001.
- [25] J. Olesen, B. Larsen e M. Lauritzen, «Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rcbf in classic migraine,» *Ann Neurol*, p. 344–352, 1981.
- [26] M. Buzzi e M. Moskowitz, «The pathophysiology of migraine: year 2005,» *J Headache Pain.* , pp. 105-111, 2005.
- [27] M. Ashina, J. Hansen e D. T. , «Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting,» *Lancet Neurol*, p. 795–804, 2019.
- [28] M. Moskowitz, K. Nozaki e R. Kraig, «Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein- like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms,» *J Neurosci*, p. 1167–1177, 1993.
- [29] H. Bolay, U. Reuter e A. Dunn, «Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model,» *Nat Med*, p. 136–142, 2002.
- [30] M. Wahl, L. Schilling e A. Parsons, «Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO) in the pial artery dilatation elicited by cortical spreading depression,» *Brain Res*, p. 204–210, 1994.
- [31] Annunziato, Trattato Di Farmacologia, Idelson-Gnocchi, 2008.
- [32] M. den Boer, C. Villalón e J. Heiligers, «Role of 5-HT1-like receptors in the reduction of porcine cranial arteriovenous anastomotic shunting by sumatriptan.,» *Br J Pharmacol.* , pp. 323-330, 1991.
- [33] S. Gupta, S. Nahas e B. Peterlin, «Chemical mediators of migraine: preclinical and clinical observations,» *Headache*, pp. 1029-1045, 2011.
- [34] L. J. GP, Mechanism and Management of Headache, Elsevier, 2005.

- [35] <<https://www.healthcentral.com/slideshow/chronic-migraine-aura>,> [Online].
- [36] G.-V. J. R. J. S. C. N. S. Hartl E, «Visual Auras in Epilepsy and Migraine - An Analysis of Clinical Characteristics,» *Headache*, pp. 908-916, 2017.
- [37] SIN, «EMICRANIA Patogenesi, diagnosi e terapia di una patologia disabilitante, ma curabile,» *La Neurologia italiana*, n. 2, p. 4, 2020.
- [38] <<https://www.onmedicine.it/articolo.php?id=10&nr=32016&t=far>,> [Online].
- [39] S. Sacco, M. Braschinsky e A. Ducros, «European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine,» *J Headache Pain*, p. 76 , 2020.
- [40] M. Bigal, J. Liberman e R. Lipton, «Age-dependent prevalence and clinical features of migraine,» *Neurology*, pp. 246-51, 2006 .
- [41] H. Ropper Allan e S. Martin, Adams and Victor's Principles of Neurology, McGraw-Hill Education, 2014.
- [42] H. Xu, W. Han e J. Wang, «Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans,» *J Headache Pain*, p. 113, 2016.
- [43] H. Diener e V. Limmroth, «Advances in pharmacological treatment of migraine,» *Expert Opin Investig Drugs*, p. 1831–1845, 2001.
- [44] E. Loder, «Triptan therapy in migraine,» *N Engl J Med* , p. 63–70, 2010.
- [45] A. Doenicke, J. Brand e V. Perrin, «Possible benefit of GR43175, a novel 5-HT₁-like receptor agonist, for the acute treatment of severe migraine,» *Lancet* , pp. 1309-1311, 1988.
- [46] K. Thorlund e K. W. P. Toor, «Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis,» *Cephalalgia*, 2017.

- [47] D. Dodick, R. Lipton e V. Martin, «Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT_{1B/1D} agonists) in the acute treatment of migraine,» *Headache* , vol. 44, p. 414–425, 2004.
- [48] L. Edvinsson, K. Haanes e K. Warfvinge, «CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic,» *Nat Rev Neurol.* , 2018.
- [49] P. Goadsby, L. Edvinsson e R. Ekman, «Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system,» *Ann Neurol*, 1988.
- [50] D. Van Rossum, U. Hanisch e R. Quirion, «Neuroanatomical Localization, Pharmacological Characterization and Functions of CGRP, Related Peptides and Their Receptors,» *Neurosci Biobehav Rev*, pp. 649-678, 1997.
- [51] L. Lassen, P. Haderslev e V. Jacobsen, «CGRP May Play A Causative Role in Migraine,» *Cephalalgia*, pp. 54-62, 2002.
- [52] M. Ashina, B. Dunga e J. Olesen, «Human models of migraine — shortterm pain for long-term gain,» *Nat Rev Neurol*, p. 713, 2017 .
- [53] J. Olesen, H. Diener e I. Husstedt, «Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine,» *N Engl J Med*, pp. 1104-10, 2004 .
- [54] H. Diener, P. Barbanti e C. Dahlöf, «BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study,» *Cephalalgia* , pp. 573-84, 2011 .
- [55] D. Hewitt, S. Aurora e D. Dodick, «Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine,» *Cephalalgia* , pp. 712-22, 2011 .

- [56] T. Voss, R. Lipton e D. Dodick, «A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine,» *Cephalalgia* , p. 887–898, 2016.
- [57] Allergan plc, «Allergan receives U.S. FDA approval for UBRELVY™ for the acute treatment of migraine with or without aura in adults,» *PR Newswire* , 2019 .
- [58] Biohaven Pharmaceutical Company Holding Ltd, «Biohaven delivers positive phase 3 results with rimegepant zydis® orally dissolving tablet (ODT): rapid and lasting benefit for the acute treatment of migraine,» *PR Newswire*, 2018.
- [59] R. Croop, P. Goadsby e D. Stock, «Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial,» *Lancet* , pp. 737-745, 2019.
- [60] R. Lipton, R. Croop e E. Stock, «Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine,» *New England Journal of Medicine*, pp. 142-149, 2019.
- [61] Biohaven Pharmaceutical Company Holding Ltd., «Biohaven’s NURTECT™ ODT (rimegepant) receives FDA approval for the acute treatment of migraine in adults,» *PR Newswire*, 2020.
- [62] K. Johnson, J. Schaus e M. Durkin, «5-HT_{1F} receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs,» *Neuroreport* , p. 2237–2240, 1997.
- [63] Eli Lilly and Company, «Lilly’s REYVOW (lasmiditan), the first and only medicine in a new class of acute treatment for migraine, receives FDA approval,» 2019.
- [64] T. Sprenger, M. Viana e C. Tassorelli, «Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action,» *Neurotherapeutics*, pp. 313-323, 2018.
- [65] R. Evans, P. Rizzoli e E. Loder, «Beta-blockers for migraine,» *Headache* , pp. 455-60, 2008.

- [66] D. Greenberg, «Calcium channel antagonists and the treatment of migraine,» *Clin Neuropharmacol*, pp. 311-28, 1986.
- [67] M. Togha, H. Ashrafian e P. Tajik, «Open-label trial of cinnarizine in migraine prophylaxis,» *Headache* , pp. 498-502, 2006.
- [68] H. Koch e T. Jurgen, «Antidepressants in long-term migraine prevention,» *Drugs* , p. 1, 2009.
- [69] S. Aurora, D. Dodick e C. Turkel, «OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial,» *Cephalalgia*, p. 804–814, 2010.
- [70] J. Robblee e A. Starling, «SEEDS for success: Lifestyle management in migraine,» *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, pp. 741-749, 2019.
- [71] J. Zeller, K. Poulsen e J. Sutton, «CGRP function- blocking antibodies inhibit neurogenic vasodilatation without affecting heart rate or arterial blood pressure in the rat,» *Br J Pharmacol*, p. 1093–1103, 2008.
- [72] L. Pellesi, S. Guerzoni e L. Pini, «Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: The Clinical Evidence to Date,» *Clin Pharmacol Drug Dev*, pp. 534-547, 2017.
- [73] B. Raffaelli, L. Neeb e U. Reuter, «Monoclonal antibodies for the prevention of migraine,» *Expert Opin Biol Ther*, pp. 1307-1317, 2019 .
- [74] D. Dodick, M. Ashina e J. Brandes, «ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine,» *Cephalalgia* , p. 1026–1037, 2018.
- [75] D. Dodick, S. Silberstein e M. Bigal, «Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine,» *JAMA*, p. 319, 2018.
- [76] V. Skljarevski, T. Oakes e Q. Zhang, «Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention,» *JAMA Neurol*, p. 187, 2018.

- [77] U. Reuter, P. Goadsby e M. Lanteri-Minet, «Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study,» *Lancet* , p. 2280–2287, 2018.
- [78] L. Edvinsson, «Role of cgrp in migraine,» *Springer New York LLC*, p. 121–130, 2019.
- [79] C. Ziegeler, J. Mehnert e K. Asmussen, «Central effects of erenumab in migraine patients: An event-related functional imaging study,» *Neurology* , p. 2794–2802 , 2020 .
- [80] J. Acharya, A. Hani e J. Cheek, «American Clinical Neurophysiology Society Guideline 2: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature,» *J Clin Neurophysiol*, 2016.
- [81] F. Conti, *Fisiologia Medica*, Milano: Edi.Ernes SRL, 2010.
- [82] M. Jouvet, «Paradoxical Sleep — A Study of its Nature and Mechanisms,» *Elsevier*, 1965.
- [83] P. Hansotia, S. Broste e E. So, «Eye movement patterns in REM sleep,» *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*,, 1990.
- [84] J. Hobson, «REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness,» *Nat Rev Neurosci.*, 2009.
- [85] M. Escudero e J. Márquez-Ruiz, «Tonic inhibition and ponto-geniculo-occipital-related activities shape abducens motoneuron discharge during REM sleep,» *J Physiol*, 2008.
- [86] N. Anil, S. Rama e Charles, «Chapter 2 NREM–REM sleep,» *Handbook of Clinical Neurophysiology*, 2005.
- [87] <<https://www.psychdb.com/neurology/polysomnography>,» [Online].

- [88] C. Wilson, «p and down states,» *Scholarpedia J*, 2008.
- [89] C. Lustenberger e R. Huber, «High density electroencephalography in sleep research: potential, problems, future perspective,» *Front Neurol*, 2012 .
- [90] J. Acker, C. Becker-Carus e A. Büttner-Teleaga, «Stellenwert der Aktigraphie in der schlafmedizinischen Versorgung,» *Somnologie* , 2022.
- [91] B. Sivertsen, S. Omvik e O. Havik, «A comparison of actigraphy and polysomnography in older adults treated for chronic primary insomnia,» *Sleep*, 2006.
- [92] <<https://www.sonnomedica.it/esami-diagnostici/actigrafia/>,» [Online].
- [93] <<https://bmedical.com.au/product/actiwatch-2-minimitter-philips/>,» [Online].
- [94] W. David, M. Dodick e J. Eric, «Clinical, Anatomical, and Physiologic Relationship Between Sleep and Headache,» *American Academy of Neurology Course*, 2003.
- [95] N. Singh e P. Sahota, «Sleep-Related Headache and its Management,» *Curr Treat Options Neurol* 15, pp. 704-722, 2013.
- [96] K. Anderson, Lynch e E. Zarahn, «H215O PET study of impairment of nonverbal recognition with normal aging,» *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2005.
- [97] W. Anthony, M. Fox e R. L. Davis, «Migraine Chronobiology,» 2003.
- [98] S. Gori, C. Lucchesi e F. Baldacci, «Preferential occurrence of attacks during night sleep and/or upon awakening negatively affects migraine clinical presentation,» *Funct Neurol*, 2015.
- [99] J. Galego, J. Cipullo e J. Cordeiro, «Clinical features of episodic migraine and transformed migraine: a comparative study,» *Arq Neuropsiquiatr*, 2002.
- [100] J. D. D. M.D., «The Relationship Between Stage III + IV + REM Sleep and Arousals with Migraine,» *University of Missouri Medical Center General Clinical Research Center*, 1979.

- [101] G. Viticchi, L. Falsetti e M. Paolucci, «Influence of chronotype on migraine characteristics,» *Neurol Sci*, pp. 1841-1848, 2019.
- [102] L. Tonetti, M. Fabbri e M. Filardi, «Effects of sleep timing, sleep quality and sleep duration on school achievement in adolescents,» *Sleep Medicine*, pp. 936-940, 2015.
- [103] S. N. M. Cevoli, «Chronotypes in menstrual migraine: a case–control study,» *Neurol Sci*, p. 163–164, 2010.
- [104] A. Wytske, J. Hofstra e v. d. Palen, «Morningness and eveningness: When do patients take their antiepileptic drugs?,» *Epilepsy & Behavior*, vol. Elsevier, 2012.
- [105] M. Masruha, J. Lin e S. Domingos, «Urinary 6-Sulphatoxymelatonin Levels Are Depressed in Chronic Migraine and Several Comorbidities,» *Headache Journal*, 2010.
- [106] A. G. P. Gelfand, «The Role of Melatonin in the Treatment of Primary Headache Disorders,» *Headache*, pp. 1257-1266, 2016.
- [107] A. Voci, O. Bruni e M. Ferilli, «Sleep Disorders in Pediatric Migraine: A Questionnaire-Based Study,» *Journal of clinical medicine*, 2021.
- [108] E. C. C. H. N. A. D. Stanyer, «Subjective Sleep Quality and Sleep Architecture in Patients With Migraine: A Meta-analysis,» *Neurology*, p. 97, 2021.
- [109] T. D. Ö. H. U. D. Duman, «Sleep changes during prophylactic treatment of migraine,» *Annals of Indian Academy of Neurology*, p. 298–302, 2015.
- [110] G. Viticchi, C. Altamura e L. Falsetti, «Poor sleep quality in patients affected by migraine: a population study,» *Neurol Sci*, pp. 495-496, 2020.
- [111] Gagliardo. [Online]. Available: <https://www.clinicalcourse.it/polisonnografia>.

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare innanzitutto il professor Mauro Silvestrini, relatore di questa tesi nonché Preside della facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Politecnica delle Marche per la sua disponibilità e la gentilezza dimostrate durante la stesura del lavoro. Inoltre ringrazio la mia correlatrice, la dottoressa Giovanna Viticchi che ha seguito lo sviluppo della tesi, per i suoi preziosi suggerimenti.