



CEFALEE TODAY

for the research on headache and clinical neuroscience

N. 131 GIUGNO

EDITORIALE

CHERUBINO DI LORENZO - PAG. 2

CEFALEA A GRAPPOLO: CARATTERISTICHE E TERAPIE PIÙ E MENO NUOVE

MARTA ALLENA - PAG. 3

CEFALEE SECONDARIE A MALATTIE INFETTIVE

ENRICO MARCHIONI - PAG. 4

CINQUANT'ANNI DI RICERCA E CURA AL CENTRO CEFALEE DI PAVIA

JES OLESEN - PAG. 5

LA CEFALEA IN CUCINA - LO ZENZERO E IL MAL DI TESTA

ELEONORA DI PIETRO - PAG. 6

CEFALEE TODAY AMARCORD - SOTT'ACQUA IL MAL DI TESTA È IN AGGUATO

ROBERTO NAPPI - PAG. 7



DIRETTORE SCIENTIFICO

Cherubino Di Lorenzo (Roma)

DIRETTORE RESPONSABILE

Silvia Molinari (Pavia)

DIRETTORE EDITORIALE

Roberto Nappi (Pavia)

COMITATO EDITORIALE

Coordinamento: Ennio Pucci (Pavia)

Marta Allena (Pavia)

Filippo Brighina (Palermo)

Biagio Ciccone (Saviano)

Alfredo Costa (Pavia)

Vittorio di Piero (Roma)

Maurizio Evangelista (Roma)

Enrico Ferrante (Potenza)

Federica Galli (Milano)

Nataschia Ghiotto (Pavia)

Guido Giardini (Aosta)

Rosario Iannacchero (Catanzaro)

Armando Perrotta (Pozzilli)

Grazia Sances (Pavia)

Elisa Sancisi (Ferrara)

Marzia Segù (Vigevano)

Cristina Tassorelli (Pavia)

Cristiano Termine (Varese)

Michele Viana (Lugano)

Per informazioni:

Francesca Cappelletti

c/o Biblioteca

IRCCS Fondazione Istituto Neurologico

Nazionale C. Mondino

Via Mondino 2 – 27100 Pavia

E-mail: alcegroup@cefalea.it

*Inserito nel registro stampa e periodici
del Tribunale di Pavia al numero 680 in
data 03/09/2007*

Bollettino di informazione trimestrale

EDITORIALE

Cherubino Di Lorenzo

Dott. Cherubino Di Lorenzo
Direttore Scientifico
Cefalee Today

Ben ritrovati, amiche e amici e buona estate. Questa è sempre una stagione particolare per noi cefalalgici: la maggiore esposizione luminosa, il caldo, la disidratazione con annessi squilibri elettrolitici, l'esodo delle vacanze, il traffico, l'aria condizionata, l'interruzione del ritmo cadenzato dagli impegni lavorativi e scolastici, qualche bagordo in più, gli stress vacanzieri e la frittata è fatta, aumentano gli attacchi di mal di testa. Insomma, non voglio dire che ogni stagione abbia un buon motivo per farci venire il mal di testa, ma sicuramente i climi estremi sono sempre i maggiormente responsabili degli accessi dolorosi e, incredibile ma vero, sono molti più i pazienti che riconoscono dei trigger (fattori di scatenamento) correlati all'estate di quelli che ne indicano di correlati all'inverno (dove giusto il freddo o la bassa pressione atmosferica possono giocare contro). Vorrei approfittare di questo spazio per parlare di

un triste evento che ha colpito la Fondazione CIRNA, nostro editore, e tutti noi. La notte del 29 giugno ci ha lasciato improvvisamente e prematuramente il prof. Franco Lucchese. Sconosciuto ai più di voi, oltre a essere Professore Associato in Psicologia Generale, Psicoobiologia e Psicomotricità alla Sapienza di Roma, era anche consigliere e vicepresidente della Fondazione CIRNA Onlus. Lavorava nell'ombra, dedicando molto tempo a tantissime attività che riguardano il mondo dei cefalalgici, con un'attenzione particolare per l'America Latina dove ha partecipato a numerosi congressi, raccontando i traguardi raggiunti in Italia grazie all'opera di CIRNA e Alleanza Cefalalgici. Negli anni era diventato un punto di riferimento per tutti noi, sempre disponibile a dare una mano. La pandemia ci ha tenuti lontano e proprio adesso che si ricominciava ad organizzare eventi in presenza, con la discrezione che lo contraddistingueva, se n'è andato nel silenzio della notte, lasciando un vuoto incalcolabile e il ricordo di un uomo buono, diventato sul campo un neuroscienziato amico di tutti coloro che soffrono di mal di testa. Ciao Franco, non ti dimenticheremo! C'è inoltre una ricorrenza che sarebbe stata da festeggiare, ma invece è diventata il paradossale segno del disinteresse istituzionale nei nostri confronti. Il 14 luglio saranno 2 anni dalla pubblicazione della legge 81/2020, sul riconoscimento della cefalea primaria cronica come malattia sociale. Come dicevo, dovremmo festeggiare, invece tale ricorrenza mette tanta amarezza, perché mancano ancora i decreti attuativi, per rendere pienamente effettiva questa norma. Due anni per degli atti dovuti di carattere tecnico e formale. Sicuramente ci saranno altre e tante priorità, ma c'è un limite a tutto, anche all'indifferenza della politica nei confronti di concittadini che soffrono. Adesso, non senza difficoltà per il misto di sentimenti di tristezza e amarezza che le righe precedenti ci hanno lasciato, andiamo senza indugio a vedere cosa potremo leggere nell'attuale numero della nostra rivista, sperando che incontri il vostro gradimento. Si comincia dall'intervista del nostro Roberto Nappi alla dottoressa Marta Allena dell'Headache Science Center di Pavia sulla cefalea a grappolo, la cosiddetta e famigerata cefalea da suicidio, a causa della sua fortissima intensità dolorosa. Purtroppo, se - come dicevamo prima - le cefalee sono patologie un po' neglette dalle Istituzioni, la cefalea a grappolo è un po' la Cenerentola tra le forme primarie. Molto rara perché venga conosciuta (e riconosciuta) da tutti i medici, ma non abbastanza per poter beneficiare delle tutele di legge previste per le malattie rare. Si tratta della forma che più frequentemente viene travisata con altre forme, quella per cui servono più anni e visite mediche per ricevere la diagnosi corretta, quella per cui esistono meno farmaci efficaci (e alcuni di quelli usati in passato non sono oggi più disponibili) e che non ha beneficiato al pari dell'emicrania dell'ondata d'interesse da parte dell'industria farmaceutica che tanto si sta attualmente dedicando allo studio di nuovi farmaci. Insomma, non se ne parla mai abbastanza, quindi l'intervista di questo numero aiuta a tenere vivo l'interesse sulla questione e forse allevierà in parte non dico la sofferenza, ma il senso di solitudine che molti pazienti con cefalea a grappolo provano. Come dicevamo, arriva l'estate e con essa i viaggi e il rischio di incappare in qualche malattia infettiva (magari tropicale, ma non solo). Questo, unito al fatto che il COVID-19 e la famigerata sindrome post-COVID riconoscano nella cefalea il primo sintomo neurologico, fa sì che vi sia un rinnovato interesse sulle forme di cefalea secondarie proprio alle malattie infettive. Ce ne parla in dettaglio il prof. Enrico Marchioni, direttore della U.O. Neurooncologia e Neuroinfiammazione dell'Istituto Neurologico Nazionale a Carattere Scientifico IRCCS Fondazione Mondino di Pavia.

Sempre perché è estate, per la rubrica Amarcord recuperiamo un vecchio articolo del nostro Roberto Nappi sulla cefalea da immersione, attività sportiva molto praticata di questi tempi. Infine, per la rubrica "la Cefalea in Cucina", nel suo nuovo articolo, la dottoressa Eleonora Di Pietro, Biologa Nutrizionista dell'Associazione Eupraxia, ci parlerà dello zenzero, che dall'Asia Tropicale ha invaso le tavole di tutto il mondo. Leggerlo mi ha fatto tornare alla mente una canzone del 2004 di Elio e le Storie Tese, "Natale allo zenzero", che nel citare tutte le proprietà di questa pianta orientale dimenticava di citare i notevoli effetti antiemicranici.

Come sempre, spero che gli argomenti siano di vostro gradimento. Buona lettura e fateci conoscere i vostri commenti.

Cefalea a Grappolo: caratteristiche e terapie più e meno nuove

Dr.ssa Marta Allena



Dr.ssa Marta Allena
Headache Science Center Pavia

La Cefalea a Grappolo (CG) è una rara Cefalea Primaria con peculiarità cliniche specifiche ed estremamente disabling; la diagnosi precoce è fondamentale per impostare un adeguato trattamento e migliorare la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti.

Dott.ssa Allena, chi soffre di Cefalea a Grappolo?

La prevalenza della CG nel corso della vita è bassa, pari allo

0.12%; l'esordio avviene generalmente tra i 20 e i 40 anni, con netta predominanza del sesso maschile, sebbene ci sia stata di recente una progressiva riduzione del rapporto maschio:femmina (da 4.3:1 a 1.3 o 2.6:1 in studi più recenti), verosimilmente perché la patologia è rimasta per lungo tempo misconosciuta nel sesso femminile (dove prevale, invece, l'emicrania). Comorbidità psicologiche, quali ansia e depressione, sono frequentemente riscontrate nella CG e l'ideazione suicidaria può raggiungere picchi sino al 55-64% (in passato veniva denominata "cefalea del suicidio").

Quali sono i principali sintomi della Cefalea a Grappolo?

Il sintomo principale è il dolore alla testa (Cefalea) per la cui descrizione facciamo riferimento ai criteri diagnostici presenti nel capitolo 3 "Le Cefalee Autonomico-trigeminali (TACs)", della III edizione della Classificazione Internazionale delle Cefalee redatta dalla International Headache Society (ICHD-III, 2018). La CG è caratterizzata da attacchi di dolore molto intenso, strettamente unilaterale, descritto come lancinante, a sede solitamente orbitaria, sovraorbitaria, ma con possibile estensione ad altre regioni del capo, della durata di 15-180 minuti se non trattato. Il dolore si associa a segni autonomici omolaterali, quali iniezione congiuntivale, lacri-

mazione, congestione nasale e/o rinorea, sudorazione della fronte e del volto, miosi, ptosi e/o edema palpebrale. E' presente, infine, irrequietezza o agitazione. Durante gli attacchi, possono comparire sintomi vegetativi emicranici quali la foto-fonofobia, la nausea e talora il vomito.

Gli attacchi si presentano da una volta ogni due giorni a otto volte al giorno e nella forma episodica della malattia perdurano solitamente per qualche settimana o mese in periodi denominati "grappoli" (da cui deriva il nome della patologia), intervallati da fasi di remissione generalmente della durata di mesi o anni. Nella forma cronica, molto più rara, gli attacchi sono ricorrenti per almeno un anno e senza intervalli liberi dal dolore superiori a tre mesi.

Nella fase attiva della malattia, gli attacchi si manifestano con regolarità, ad orari precisi e fissi, spesso notturni, e possono essere scatenati da assunzione di alcol o somministrazione di nitroglicerina.

Da quali patologie deve essere differenziata?

Sebbene i caratteri clinici siano molto ben distinti, ancora troppo spesso la CG viene misconosciuta e la diagnosi è ritardata di mesi e anni.

Sulla base della durata e della frequenza degli attacchi è possibile distinguere la CG dalle altre rare Cefalee Trigemino-autonomiche con cui condivide il capitolo 3 della ICHD-III; in particolare, entrano in diagnosi differenziale con la CG, l'*Hemicrania Parossistica* (attacchi di dolore strettamente unilaterale della durata di 2-30 minuti e con frequenza superiore a 5 volte al giorno) e la *Hemicrania Continua* (dolore continuo con scarsi sintomi autonomici locali), che sono entrambe però responsive all'indometacina; la *SUNCT* (*Short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*) e la variante ancora più rara *SUNA* (*Short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms*), in cui tipicamente gli attacchi numerosissimi nelle 24 ore (da tre a 200 al dì) sono di breve durata (secondi).

Alcune condizioni cerebrali, tra cui i prolattinomi, i meningiomi, le malformazioni arterovenose, possono poi essere responsabili di attacchi di dolore simili ed indistinguibili dalla forma primaria. In tutte queste condizioni, il trattamento della lesione può essere curativo. Altre patologie che entrano in diagnosi differenziale con la CG sono la nevralgia trigeminale, il glaucoma ad angolo acuto, la sindrome di Tolosa-Hunt e l'arterite di Horton.

Qual è la fisiopatogenesi della Cefalea a Grappolo?

Il meccanismo alla base della CG non è pienamente conosciuto. Tuttavia, sulla base delle osservazioni cliniche, molecolari e di *neuroimaging*, si può affermare che sono coinvolti tre sistemi:

- Il **sistema trigeminovascolare** in cui il dolore è tipicamente irradiato alla prima branca trigeminale (quella oftalmica), ma diverse osservazioni cliniche suggeriscono che sia coinvolto il complesso trigemino-cervicale in toto (talora il dolore può avere distribuzione alla seconda branca trigeminale e l'infiltrazione di steroidi in sede occipitale è efficace nel trattamento della CG). Inoltre, durante l'attacco doloroso sono state rilevate elevate concentrazioni ematiche di molecole implicate nella trasmissione del segnale di questo sistema (quali PACAP e CGRP) e l'infusione delle stesse può triggerare in pazienti con CG un attacco di cefalea.
- Il **sistema autonomico** in cui durante l'attacco è presente una iperattivazione del sistema parasimpatico (lacrimazione e iniezione congiuntivale) e una inattivazione del sistema simpatico (ptosi palpebrale e miosi); il circuito di riferimento include il ganglio sfenopalatino la cui stimolazione ad alta frequenza è stata dimostrata efficace nell'inibire gli attacchi.

- L'attivazione dell'**ipotalamo ipsilaterale infero-posteriore**, rilevata nelle *neuroimaging* funzionali durante gli attacchi spontanei o scatenati dalla somministrazione di nitroglicerina, sembra avere un ruolo nell'iniziazione degli attacchi. Il tipico andamento circadiano (gli attacchi si presentano frequentemente agli stessi orari) e circannuale (negli stessi periodi dell'anno) conferma il ruolo del nucleo soprachiasmatico ipotalamico, mentre l'irrequietezza descritta durante gli attacchi è controllata dall'ipotalamo ventromediale.

Esiste, infine, una seppur rara trasmissione genetica della CG sia di tipo autosomico dominante che recessivo, legata verosimilmente al coinvolgimento di multipli geni. Recentemente diversi studi si sono concentrati su mutazioni del gene HCRTR2 dell'ipocretina/orexina, largamente espresso a livello ipotalamico.

Come viene effettuata la diagnosi di Cefalea a Grappolo?

La diagnosi è clinica, sulla base dei criteri diagnostici della ICHD-III. È, comunque, raccomandata l'esecuzione di una RM encefalo con sequenze specifiche per lo studio del seno cavernoso e dell'area pituitaria per escludere le cause secondarie.

Quale è la gestione terapeutica appropriata?

Il trattamento della CG è suddiviso, come per altre forme di cefalea primaria, in acuto e preventivo.

Per il trattamento dell'attacco, hanno un'evidenza di efficacia esclusivamente il sumatriptan sottocutaneo, che però per il suo effetto vasocostrittore è controindicato nei pazienti con problemi cardio e cerebrovascolari, e l'Ossigenoterapia ad alti flussi (15 L/min per 10 minuti con maschera e regolatore di flusso) che presenta limitazioni di natura propriamente logistica. Altri triptani, ed in formulazioni differenti (spray nasali o cp), hanno efficacia limitata, mentre i FANS sono completamente inefficaci.

Il trattamento di profilassi, invece, presenta alcune differenze tra la forma episodica e quella cronica della malattia, dipendenti sostanzialmente dal loro pattern temporale. Nella CG episodica, infatti, il trattamento deve agire rapidamente, prima che il grappolo si esaurisca spontaneamente; invece, nella forma cronica è importante evitare fenomeni di tossicità o di assuefazione per somministrazione protratta della terapia.

Tra i farmaci di profilassi con evidenza di efficacia annoveriamo: il verapamil, un calcio antagonista considerato di prima linea nel trattamento della CG che agisce sia a livello ipotalamico che su differenti sistemi neurotrasmettitoriali monoaminergici. Stipsi e bradicardia, con allungamento dell'intervallo P-R, sono i più frequenti eventi avversi per cui il monitoraggio ECG è raccomandato prima di iniziare la terapia e 1-2 settimane dopo ogni aumento di dosaggio; il litio carbonato, agente farmacologico di lunga data e primariamente usato nel trattamento dei disturbi psichiatrici, agisce a livello ipotalamico e sulla funzione del sonno, ma ha un'azione anche sui sistemi neurotrasmettitoriali. Il suo utilizzo è limitato dal ridotto range terapeutico e dal basso profilo di tollerabilità (tra gli effetti collaterali indesiderati vi sono disfunzione tiroidea e diabete insipido). Tra gli antiepilettici, hanno evidenza di efficacia in trials prevalentemente in aperto, non confermata in studi controllati, il Topiramato, l'acido valproico ed il gabapentin. Tra le novità farmacologiche terapeutiche, merita particolare attenzione il galcanezumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il CGRP ed indicato nella terapia preventiva dell'emicrania, che è stato approvato anche per la CG episodica.

I Corticosteroidi sono raccomandati per brevi periodi, 2-3 settimane solitamente dopo l'inizio del grappolo se è necessario un controllo rapido degli attacchi.

Cosa fare con i pazienti cronici refrattari a questi trattamenti?

Una piccola quota di pazienti con CG cronica (circa il 10%) risulta, in effetti, essere refrattaria ai trattamenti farmacologici descritti. Per questi pazienti sono state in passato proposte tecniche chirurgiche "demolitivie" (come la resezione trigeminale) non sempre efficaci; solo di recente, alla luce anche delle maggiori conoscenze dei meccanismi fisiopatogenetici alla base della CG, sono stati studiati devices impiantabili di neuromodulazione. Tra quelli più invasivi annoveriamo la stimolazione cerebrale profonda dell'ipotalamo (Deep Brain Stimulation, DBS), diretta contro il principale target della CG, la più promettente, ma non scevra da effetti collaterali anche severi, è la stimolazione del nervo grande occipitale (Occipital Nerve Stimulation, ONS), basata sull'overlap anatomico tra le afferenze trigeminali e cervicali, che modula il complesso trigemino-cervicale. Tra le tecniche di neuromodulazione meno invasive, hanno mostrato risultati promettenti la stimolazione ad alta frequenza del ganglio sfeno-palatino e quella del nervo vago. Al momento, comunque, per quasi tutte queste procedure i dati di efficacia devono essere confermati da studi sham-controllati di ampie popolazioni. Sono in corso studi per altre metodiche di neuromodulazione dirette su nuove aree target.

Intervista a cura di Roberto Nappi

Cefalee Secondarie a Malattie Infettive

Dr. Enrico Marchioni



Dr. Enrico Marchioni
Direttore SC di Neurooncologia/
Neuroinfiammazione
IRCCS C. Mondino, Pavia

La Cefalea è un sintomo che si accompagna frequentemente agli stati infiammatori sistemici e quasi sempre alle infezioni del Sistema Nervoso Centrale (SNC), durante le quali nel 90% dei casi è associata ad ipertermia. Uno studio di Rasmussen e Olesen del 1992 documenta che nel corso della vita circa il 60% delle persone sperimenta almeno una volta il mal di testa durante una infezione. Le cause, i meccanismi e le caratteristiche fenotipiche della Cefalea durante una infe-

zione sistemica o confinata al SNC sono molteplici e non sempre ben conosciute. Negli accessi cerebrali e nella ipertensione endocranica da idrocefalo ostruttivo è implicata la stimolazione diretta delle strutture algogene intracraniche, nelle infezioni batteriche e virali diffuse si verifica una irritazione leptomeningeale. Le infezioni localizzate delle orbite e dei seni paranasali sono spesso in diretto contatto con il decorso di almeno una delle 3 branche del V nervo cranico (trigemino) provocando un dolore lateralizzato e spesso confinato ad un territorio di distribuzione ben definito. Purtroppo, la trattazione delle Cefalee durante le infezioni del SNC risente della

mancanza di studi sistematici longitudinali. L'ultima Classificazione Mondiale ICDH-3 delle Cefalee, pubblicata nel 2018, dedica come le precedenti una parte molto consistente della sezione "Cefalee Secondarie" alle "Cefalee attribuite ad Infezione" che sono descritte nel Capitolo 9. L'argomento viene trattato in modo esaustivo con la descrizione di tutte le varianti che accompagnano le meningoencefaliti virali, batteriche e fungine nelle varie fasi di malattia. Si ricavano alcune considerazioni molto utili di indiscutibile valore pratico: la Cefalea è un sintomo poco specifico, ma molto sensibile di infezione a carico del SNC, essendo presente nella quasi totalità dei casi; spesso è la manifestazione di esordio di malattie molto gravi che compromettono la sopravvivenza; il dolore generalmente è olocranico e si associa quasi inevitabilmente ad encefalopatia e/o a sintomi focali; il *rigor nuchalis* è tipicamente sostenuto dal coinvolgimento delle meningi che si osserva quasi esclusivamente nelle varianti batteriche e fungine; una volta risolta la fase acuta, la Cefalea può persistere per molti mesi come unico sintomo residuale della pregressa infezione. All'esordio della malattia la capacità di interpretare il significato di questo sintomo, da solo o in associazione, può segnare un momento cruciale per la successiva evoluzione della malattia e per la tempestività delle cure. Il problema della cefalea cronicizzata ha ovviamente un valore irrilevante per la sopravvivenza, ma incide significativamente sulla qualità di vita. In questi casi, la Cefalea è piuttosto frequente con diverse sfumature di intensità, ritmo, durata complessiva e risposta ai trattamenti sintomatici. La Cefalea correlata ai postumi di alcune infezioni virali, spesso di significato clinico banale, rientra nello spettro sindromico di due condizioni ancora poco conosciute dal punto di vista patogenetico: la sindrome da fatica cronica e la fibromialgia. In entrambe le situazioni il virus può aver agito come fattore di innesco di una condizione infiammatoria sistemica in cui la cefalea è spesso parte integrante del quadro clinico e presenta notevoli difficoltà di controllo farmacologico.

Negli ultimi 2 anni la letteratura sulle Cefalee secondarie si è notevolmente arricchita in rapporto alla pandemia da COVID-19. Da una

indagine bibliografica sistematica risulta che siano stati pubblicati oltre 1000 lavori sulle complicanze neurologiche del COVID-19 che annoverano la Cefalea in varie condizioni e, potenzialmente, in tutte le fasi della malattia, dall'esordio fino alla progressione come manifestazione da "long COVID". La fase acuta dell'infezione può essere dominata dal mal di testa anche in assenza di compromissione a carico delle vie aeree, in altri casi la Cefalea è una conseguenza della ipossiemia. Soprattutto all'esordio della pandemia sono stati descritti molti casi con impegno del SNC, verosimilmente correlato ad uno stato infiammatorio sistemico senza un apparente coinvolgimento diretto da parte del virus, di cui non è quasi mai stata documentata la replicazione nel liquor cefalo-rachidiano. In questi casi, la Cefalea è un sintomo di accompagnamento frequente che non deve destare preoccupazione. La Cefalea è riportata anche come effetto collaterale delle vaccinazioni, indipendentemente dal meccanismo d'azione del vaccino. In questi casi, generalmente rappresenta un sintomo isolato e di breve durata. Una sfida importante per il Neurologo impegnato nei reparti di Pronto Soccorso è la necessità di distinguere precocemente le patologie infiammatorie del SNC, correlate ad un meccanismo autoimmunitario, rispetto a quelle dovute ad una infezione. La soluzione del problema in termini strettamente clinici, prima di disporre dei risultati degli accertamenti radiologici e microbiologici, richiede molta esperienza e una approfondita cultura specifica. In questi casi, l'intensità della Cefalea è proporzionale alla gravità della malattia che richiede interventi immediati per l'elevato rischio di gravi conseguenze "*quoad vitam*" (per ciò che riguarda la vita) e "*quoad valetudinem*" (per ciò che riguarda la salute). L'associazione con ipertermia e *rigor* è fortemente indicativa di infezione batterica e impone l'impiego immediato di antibiotici, mentre l'assenza di ipertermia, pur in presenza di elevati indici infiammatori (VES e PCR), è molto sospetta per vasculite del SNC o per arterite a cellule giganti e richiede accertamenti più approfonditi preceduti da un trattamento urgente con steroidi, per il rischio di ischemie cerebrali multiple o selettive dei nervi ottici.

Cinquant'anni di ricerca e cura al Centro Cefalee di Pavia*

Quando ho cominciato ad addentrarmi nel campo delle ricerche sulla cefalea, 45 anni fa, Federigo Sicuteri e il suo gruppo a Firenze dominavano la scena italiana. Non passò molto tempo, però, dal momento in cui il gruppo pavese cominciò a affermarsi come nuovo punto di riferimento. L'Italia occupava, allora come oggi, un ruolo molto rilevante nell'ambito degli studi sulle cefalee e il gruppo di Pavia, sotto la guida del professor Giuseppe Nappi, fortemente sostenuto dal professor Giorgio Sandrini, è stato di immensa importanza. Poi è arrivata una giovane neurologa, Cristina Tassorelli, che con un'energia e un talento incredibili ha saputo padroneggiare sia la scienza di base che la scienza clinica ed è diventata il naturale successore del professor Nappi. Nel corso degli anni da Pavia si è riversato un flusso costante, se non una marea, di ottimi lavori scientifici. Allo stesso tempo, sono stati formati molti esperti di cefalea che ora prestano le loro cure ai pazienti in tutta Italia. Dagli anni Ottanta è maturata una stretta collaborazione tra il gruppo di Pavia e il mio gruppo di Copenhagen che ha dato origine al Danish Headache Center, oggi guidato dalla professoressa Rigmor H. Jensen. Oltre all'eccellenza clinica e scientifica dimostrata, il gruppo pavese ha avuto anche il merito di dare un forte contri-

buto alle società e organizzazioni internazionali. Il professor Nappi è stato un fondamentale sostenitore della Classificazione Internazionale delle Cefalee fin dall'inizio e, successivamente, l'impegno è stato raccolto e portato avanti dalla professoressa Tassorelli. Il professor Nappi è stato per me un partner di inestimabile valore nel sostenere la campagna globale contro la cefalea che per qualche tempo è stata messa a rischio da coloro che cercavano di distogliere i mezzi finanziari necessari ai nostri studi. Con mio grande piacere, la forte collaborazione e l'amicizia tra me e il professor Nappi si è data il cambio alcuni anni fa con un altrettanto stretto sodalizio tra la professoressa Tassorelli e la professoressa Jensen. Mentre si celebrano i 50 anni del Centro Cefalee di Pavia e i suoi fasti passati, anche il futuro appare luminoso. Il centro ha un nuovo leader forte che sta per diventare presidente dell'International Headache Society, ha un ricco portafoglio di progetti di ricerca e senza dubbio continuerà a formare un gran numero di neurologi italiani nel campo della medicina della cefalea.

I miei più sinceri ringraziamenti per tutto ciò che questo Centro ha fatto per la causa della cefalea a livello nazionale e internazionale e i miei migliori auguri per il futuro.

* Prefazione del Prof. Jes Olesen alla monografia "Cinquant'anni di ricerca e cura al Centro Cefalee di Pavia" a cura di Valentina Cani (Università di Pavia) – Glifo Associati Editore 2021

La Cefalea in cucina



Lo zenzero e il mal di testa

L'uso e la diffusione delle spezie nella cucina si perdono nella notte dei tempi, perciò si fa sempre un po' fatica a capire quando e perché alcune di esse siano state introdotte nell'alimentazione umana. Infatti, oltre che banalmente per il sapore, in alcuni casi la diffusione è stata verosimilmente dovuta alle proprietà conservanti che tali prodotti avevano sui cibi (basti pensare, ad esempio, al peperoncino); in altri, agli effetti benefici che le spezie avevano sull'organismo di chi le ingeriva. In questa seconda categoria rientra a pieno titolo lo zenzero, che dalla cucina di alcuni popoli del sud dell'Asia si è progressivamente diffuso alle tavole di tutto il mondo. Di questa pianta (il cui nome scientifico è *Zingiber officinale*) noi consumiamo il rizoma (cioè, la radice), particolarmente apprezzato per il suo sapore pungente ma non piccante; possiede una grande versatilità, d'impiego (tanto da trovare posto in molte ricette, orientali e occidentali, sia dolci che salate, o per preparare alcolici, infusi e tisane) e di modalità d'utilizzo (può essere consumato fresco, essiccato, a pezzi, grattugiato). Come dicevamo, dello zenzero, da sempre sono note applicazioni in campo fitoterapico (cioè, la pianta è stata usata a scopi curativi). I principi attivi sono molteplici e i principali sono i gingeroli, aventi molte funzioni: azione antinfiammatoria, antiemetica, analgesica, antistaminica, antiossidante, inibente l'appetito e la sindrome metabolica. Proprio in virtù di ciò, questa pianta ha sempre trovato varie applicazioni nella medicina tradizionale. Le più importanti, ancora oggi tramandate, sono finalizzate a combattere nausea (in particolare quella gravidica e pediatrica), dispepsia, coliche o tensione addominale, flatolenza, diarrea, colon irritabile, cinetosi, sindrome premestruale e dismenorrea, sindromi dolorose in generale, alterazioni in eccesso e in difetto dell'appetito, diabete, dislipidemia, ipertensione, calo della libido, allergie, tosse e infezioni delle alte vie aeree. Infine, lo zenzero ha un uso consolidato contro l'emicrania. Ed è proprio di quest'applicazione che vorremmo parlare, approfondendola. Oltre alle varie tradizioni popolari asiatiche (come la medicina ayurvedica e quella persiano-araba), esistono addirittura degli studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco sull'uso di nutraceutici a base di zenzero, sia usati per prevenire gli attacchi, sia per estinguerli, oltre che per contenere la nausea e il vomito che spesso sono i sintomi di accompagnamento più disabilitanti nell'attacco emicranico. Gli studi relativi all'uso dello zenzero come agente preventivo l'emicrania danno origine

a risultati contrastanti a causa anche di due importanti fattori confondenti: l'emivita dei principi attivi responsabili dell'effetto antiemicranico nel nostro organismo non è lunghissima, quindi il prodotto andrebbe assunto più volte al giorno (anche ogni 4 ore) per garantire una stazionarietà dei valori plasmatici e del beneficio; inoltre, gli studi sono stati condotti con estratti secchi non titolati per il principio attivo, del cui dosaggio non si può essere certi. Al contrario, gli studi sull'efficacia come trattamento sintomatico sono concordi nel ritenere lo zenzero un prodotto efficace sia assunto da solo che in associazione a farmaci antinfiammatori. Addirittura, in uno studio il suo effetto è stato riconosciuto essere non inferiore ai triptani nel ridurre il dolore a due ore dall'assunzione, ma molto più tollerato per la particolare povertà di effetti collaterali. Molti di questi studi sono stati condotti con estratti standardizzati il cui contenuto dei principi attivi era verificato; inoltre, in questo caso, la breve emivita non costituiva un elemento negativo, essendo allineata appunto a quella dei principali triptani. Malgrado i risultati così promettenti, tuttavia gli studi relativi all'uso dello zenzero sono ancora molto limitati e non basati su estratti standardizzati. Questo rende non generalizzabili e confrontabili tra di loro i vari risultati ottenuti nelle diverse sperimentazioni. Basti pensare che i vari principi attivi presenti nello zenzero possono variare a seconda della fonte (diverse varietà della pianta, coltivate in terreni e climi differenti) e che pure le diverse modalità d'estrazione possono modificare la composizione biologicamente attiva dei diversi estratti. Pertanto, quando si studia un prodotto a base di zenzero, i risultati dello studio possono essere generalizzati solo per quell'estratto e, eventualmente, per altri estratti con una composizione simile. Inoltre, oggi la tecnologia farmaceutica è in grado di modificare le curve di assorbimento dei vari principi attivi, con applicazioni già molto diffuse anche nel campo della nutraceutica; quindi, anche il limite della breve emivita sarebbe agevolmente superabile, volendo. Ma oggi gli emicranici come possono fare buon uso dello zenzero? Sicuramente, in una rubrica che si chiama La cefalea in cucina, non possiamo che raccomandarne l'utilizzo nelle varie pietanze, le ricette sono tante, ma in generale, una grattugiata di zenzero davvero sta bene un po' su tutto (anche sul gelato), mentre, data la stagione estiva, suggerirei a tutti gli emicranici di provare a bere l'infuso di zenzero: è sufficiente pulire mezza radice e tagliarla a dischetti sottili, metterla in una brocca piena d'acqua e lasciarla in infusione in frigo per almeno 12 ore. Lo si può bere nel corso della giornata al posto dell'acqua, così il consumo regolare distribuito nel tempo farà in modo di avere sempre concentrazioni plasmatiche adeguatamente alte e potenzialmente utili contro il mal di testa. Provateci, potrebbe diventare la vostra nuova sana abitudine per l'estate.

A cura della Dott.ssa Eleonora Di Pietro,
Biologa nutrizionista - Associazione Eupraxia

Dona il tuo 5 per mille sulla dichiarazione dei redditi alla Fondazione CIRNA Onlus, aiuterai anche Alleanza Cefalgici a perseguire i propri obiettivi a tutela di milioni di cefalgici. È sufficiente trascrivere il codice fiscale 10242930153 nel riquadro dedicato al sostegno del volontariato e delle altre organizzazioni non lucrative di utilità sociale presente nell'apposita scheda e apporre la propria firma (senza la quale la scelta sarà considerata nulla!).

Grazie. PIÙ SIAMO, PIÙ CONTIAMO!

Sott'acqua il mal di testa è in agguato*

La cefalea spesso colpisce chi si trova in condizioni "estreme". Ecco perché, dopo aver trattato della "cefalea da elevata altitudine" nel numero 38 di "Cefalee Today", ora ci occupiamo della cosiddetta "**cefalea da immersione**", comunemente chiamata "cefalea dei sub o dei sommozzatori". La causa più frequente di questo tipo di cefalea è l'**ipercapnia**, cioè l'incremento della concentrazione di anidride carbonica nel sangue (PCO_2 arteriosa >50 mmHg). Conseguenza di tale eccessivo incremento di CO_2 è il rilassamento della muscolatura liscia dei vasi cerebrali, con susseguente vasodilatazione e aumento della pressione intracranica. Non a caso, la causa principale del mal di testa è la dilatazione o l'infiammazione dei vasi sanguigni cerebrali. L'encefalo non è innervato, ma i suoi vasi lo sono. Il dolore del mal di testa è generato da segnali nervosi che provengono dai vasi sanguigni cerebrali. L'anidride carbonica può accumularsi in un sub, o in un sommozzatore, che intenzionalmente respira in modo intermittente (skip breathing), in un errato tentativo di trattenere aria, oppure che mantiene un respiro superficiale per minimizzare le variazioni della spinta idrostatica negli stretti passaggi di un relitto o di una grotta.



Inoltre, gli amanti delle profondità marine possono ipoventilare in maniera involontaria quando una muta stretta o un giubbotto di compensazione per galleggiamento limitano l'espansibilità della gabbia toracica o quando la ventilazione è inadeguata rispetto all'esercizio fisico.

Uno sforzo eccessivo, infatti, incrementa la produzione di CO_2 di oltre dieci volte, determinando un transitorio incremento della PCO_2 a più di 60 mmHg.

La cefalea da immersione di solito si intensifica durante la fase di decompressione dell'immersione o alla risalita in superficie.

È bene precisare, però, che in condizioni di immersione normali, ma anche durante immersioni piuttosto faticose, la produzione di anidride carbonica non arriva ai livelli di attenzione di cui sopra. Non è infatti la CO_2 prodotta metabolicamente ad essere respon-

sabile della cefalea, bensì la CO_2 esogena (esterna, non metabolica).

Sappiamo che alcuni individui sono " CO_2 retainers" (trattenitori di CO_2) e possono andare incontro a cefalea senza altre apparenti ragioni. In certi casi, la responsabilità può essere dell'abitudine alle "micro-apnee" durante l'immersione con ARA (sigla inglese che indica l'insieme degli strumenti che consentono la respirazione sott'acqua: bombole, boccaglio, erogatori, ecc).

Se la cefalea da immersione è frequente, come utile test auto-diagnostico può essere interessante confrontare il proprio consumo con quello del compagno: se voi siete "risparmiatori d'aria", provate a respirare di più e più profondamente e osservate se questo piccolo accorgimento vi aiuta a risolvere, o comunque a limitare, il problema del mal di testa.

Una lieve cefalea aspecifica è possibile comunemente anche nei sub/sommozzatori con malattia da decompressione, associata a dolori muscolo-scheletrici, e, nei casi più gravi, a disturbi neurologici focali e/o a sintomi respiratori, perdita di coscienza e/o deficit cognitivi. In conclusione, ecco i *criteri diagnostici* che devono essere rispettati nella cefalea da immersione:

- A. Cefalea priva di caratteristiche tipiche note e che soddisfi i criteri C e D
- B. Immersione a una profondità di almeno 10 metri
- C. La cefalea deve svilupparsi durante l'immersione ed essere accompagnata da almeno uno dei seguenti sintomi da intossicazione di CO_2 in assenza di malattie da decompressione:
 - sensazione di testa leggera
 - confusione mentale
 - dispnea
 - sensazione di arrossamento al volto
 - incoordinazione motoria
- D. La cefalea deve risolversi entro un'ora dal trattamento con ossigeno al 100%

Avvertenza

La cefalea da immersione può anche insorgere come risultato di un'intossicazione da monossido di carbonio che, sia pur raramente, può contaminare le bombole d'aria compressa, quando l'ingresso dell'aria è posizionato in modo da ricevere lo scarico del sistema di combustione.

Tale cefalea è codificata al punto 8.1.3 *Cefalea indotta da monossido di carbonio* nella Classificazione Internazionale delle Cefalee (II Edizione).

Consigli utili

- Controllare accuratamente la zavorra
- Respirare adeguatamente ed evitate di "risparmiare aria"
- Mantenere sempre una buona postura della colonna vertebrale
- Prevenire ogni postura scorretta (specie per il collo)
- Limitare la profondità (non superare i 40 m)
- Indossare sempre mute con cappuccio
- Non stringere troppo il boccaglio fra i denti

Roberto Nappi

Bibliografia

Cephalgia – Volume 24, Supplemento 1, 2004

*Articolo tratto da Cefalee Today, Numero 40 Ottobre 2005