



Le cefalee primarie: diagnosi e terapia

Marco Carotenuto

Ricercatore

UOC Neuropsichiatria Infantile

Dipartimento di Salute Mentale, Fisica e Medicina Preventiva

Seconda Università degli Studi di Napoli

Un po' di storia...

- **Papiro di 3500 anni a Tebe** descrive una “cefalea che interessa metà della testa”.
- In un **antico testo Mesopotamico**, si descrive “la testa appare piegata da un dolore che interessa le tempie, il cervello sembra contenere fuoco e mialgie diffuse interessano la regione parietale ed orbitaria. Gli occhi appaiono socchiusi ed offuscati”
- **Ippocrate nel 400 A.C.** descrisse ciò che oggi sembra un emicrania con aura come . . . “una luce splendente seguita da un violento dolore che inizia nelle tempie e successivamente si diffonde a tutto il capo ed alla regione del collo”
- **Aretaeus di Cappadocia nel II secolo** descrisse una forma di cefalea lieve ed infrequente, della durata di pochi giorni, denominata **Cephalagia** (cefalea tensiva), una forma più duratura, più severa e meno responsiva al trattamento, denominata **Cephalia** ed infine una cefalea che interessava un solo lato del cranio associata a disturbi visivi, nausea, vomito, fotofobia ed osmofobia denominata **Heterocrania** variabile fra le 6 e le 24 ore, che poteva interessare un lato o l'altro del capo, la fronte o anche il vertice.

- Lo studio delle cefalee da un punto di vista medico–scientifico inizia nel XVIII secolo.
- Tissot differenzia l’emicrania da altre forme di cefalea, descrivendola come una nevralgia provocata da riflessi che potevano originare dallo stomaco, dalla cistifellea o dall’utero.
- Fotherfill nel 1778 descrive un attacco di emicrania nel suo articolo “Remarks su un disturbo comunemente conosciuto con il nome di Sick Headache”
- Nel 1873 Living descrisse altrettanto dettagliatamente questa forma di Sick Headache

Cefalee primarie pediatriche

- Tissot, Calmeil e Living osservano che l'emicrania può iniziare in età evolutiva.
- Le prime descrizioni sono ai primi del 900 in cui si evidenzia come i bambini possano manifestare la cefalea come gli adulti, sebbene con lievi variazioni.



Percezione dolorifica in età evolutiva

Sequenza evolutiva nella comprensione e nella percezione del dolore

0-3 mesi

Manca apparentemente la comprensione del dolore

La memoria per gli eventi dolorosi è possibile, ma non dimostrata

Le risposte al dolore sono dominate percettivamente



3-6 mesi

Presenza di rabbia e tristezza nella risposta al dolore



6-18 mesi

Chiara paura delle situazioni dolorose

Espressione del dolore tramite “parole”

Il bambino è capace di localizzare alcuni tipi di dolore



Fino a 6 anni

Struttura prelogica del pensiero: pensiero concreto ed egocentrismo

Differenzia i gradi di intensità del dolore

Mette in atto strategie di evitamento delle situazioni dolorose

7-10 anni

Pensiero operativo concreto: distingue tra Sé e l'ambiente

Strategie di coping poco elaborate

Capace di spiegare perché è presente il dolore e il valore dello stesso

11 anni

Pensiero formale: capacità di pensiero astratto e introspezione

Aumenta l'uso e il repertorio di strategie mentali e cognitive di coping



Cosa influenza il dolore nel bambino

- Anatomia e fisiologia
- Biologia
- Genetica
- Ambiente
- Temperamento
- Capacità cognitiva

Eziologia algie craniche/cefaliche

Acute
Localized
Associated with URI (sinusitis, otitis media) or viral infection (influenza)
Post-traumatic
Related to oral cavity (dental abscess, TMJ dysfunction)
Brain abscess
First migraine
Generalized
Fever
Systemic infection (influenza)
Central nervous system infection (meningitis, viral encephalitis)
Hypertension, hypertensive encephalopathy
Intracranial hemorrhage
Exertional
First migraine headache
Trauma
Toxins (eg, carbon monoxide), medications (eg, amphetamines, oral contraceptives), or illicit substances
Acute and recurrent
Migraine headache
Cluster headache
Chronic and non-progressive
Tension-type headache
Psychiatric (depression, school phobia)
Post-traumatic, postconcussive
Medication overuse
Chronic and progressive
Idiopathic intracranial hypertension
Space-occupying lesion (tumor, abscess, hemorrhage, hydrocephalus, vascular malformation)
Post-traumatic, postconcussive

Eemicrania

EMICRANIA IN ETÀ EVOLUTIVA

Epidemiologia

- **La prevalenza è stimata essere 5.6-8.6%**
- **Incidenza aumenta con l'età passando da 1.4% a 7 anni fino al 5.3% in adolescenza**
- **Prevalenza maggiore nei M se <15 anni,**

1.1 EMICRANIA SENZA AURA

NEI BAMBINI

- 1. Gli attacchi possono durare 1-72 ore**
- 2. Il dolore è generalmente bilaterale. La caratteristica unilaterialità compare nell'eta' adolescenziale-adulta**
- 3. La sede è generalmente fronto-temporale. Il dolore occipitale, unilaterale o bilaterale è raro e pertanto meritevole di particolare attenzione**
- 4. La presenza di fotofobia e fonofobia può essere dedotta dal comportamento durante l'attacco**

1.2 EMICRANIA CON AURA

Sinonimi: Emicrania classica, Emicrania oftalmica, Emicrania emiparestetica, Emicrania emiplegica o afasica, Emicrania complicata, Emicrania comitata

- Disordine parossistico che si manifesta con attacchi o segni neurologici focali che si sviluppano in 5-60 minuti.
- L'AURA è il complesso di sintomi neurologici che si verifica prima o all'inizio dell'attacco emicranico.
- L'aura tipica consiste in sintomi visivi e/o sensitivi con o senza difficoltà di linguaggio. Ha sviluppo graduale durata <60 minuti.

Patogenesi emicrania

Serotonina

Ruolo cruciale nella patogenesi emicranica

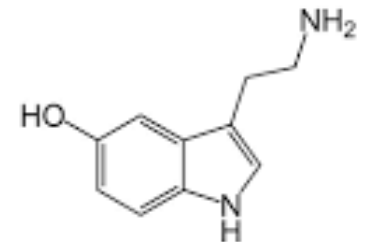
Agisce sui vasi cranici

Ruolo centrale nel meccanismo algico attraverso le proiezioni corticali dai nuclei serotoninergici

Meccanismo oscuro

Diminuzione durante attacco acuto, con vasodilatazione dei vasi cranici e sensitizzazione dei nervi afferenti trigeminali

Nell'intercritico, aumenta la sintesi di serotonina



Patogenesi emicrania

CGRP

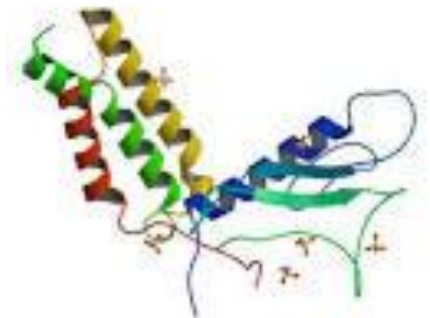
(Calcitonin Gene Related Peptide)

Ruolo centrale

Neuropeptide espresso nei gangli trigeminali

Potente vasodilatatore dei vasi cerebrali e durali

Elevati livelli di CGRP sono normalizzati dalla somministrazione dei triptani



Patogenesi emicrania

Shunt cardiaco destra-sinistra

Studi su adulti e bambini suggeriscono che l'emicrania con aura sia associata a PFO e meno di frequente al difetto interatriale

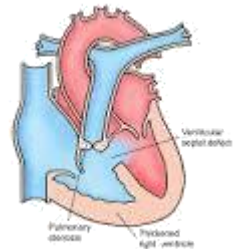
Meccanismo ignoto

La circolazione venosa contiene sostanze vasoattive agenti da trigger

Tali sostanze di norma inattivate nei polmoni e accedono alla circolazione cerebrale solo in caso di shunt

Lo shunt provoca un embolismo paradossale e conseguente ischemia cerebrale ed emicrania

Non ci sono evidenze che la correzione dello shunt risolva la sintomatologia



Genetica dell'emicrania

Neurogenetics (2015) 16:77–95
DOI 10.1007/s10048-014-0433-x

REVIEW ARTICLE

Migraine genetics: current findings and future lines of research

A. M. Persico • M. Verdecchia • V. Pinzone • V. Guidetti

Genetica molto complessa ancor più di quella dell'autismo

Geni coinvolti

Table 1 Syndromic migraines in Mendelian disorders

Syndrome	Gene	Chr. region	Gene product	Mutation effects	Migraine subtype	Refs
CADASIL	NOTCH3	19p13.12	Notch homologue protein 3	Damage and apoptosis of vascular smooth muscle cells	MA/MO in 40 % of CADASIL patients	[19–31]
MELAS	MTTL1 and others	mt-DNA	Mitochondrially encoded tRNA leucine 1 (UUA/G)	Impaired mitochondrial functions	MA and other neurological features	[32, 33]
RVCL (HERNS, CRV, HVR)	TREX1	3p21.3	3'-repair exonuclease 1	Brain, skin, and blood vessel damage, due to autoimmunity	MA/MO in up to 70 % of patients	[34–41]
COL4A1-related syndromes	COL4A1	13q34	Collagen type IV, alpha-1 subunit	Small vessel damage	MO in 1 case with porencephaly	[42–46]
FASPS	CSNK1D	17q25	Casein kinase I delta	Reduced CSD threshold, increased spontaneous and evoked calcium signaling in astrocytes	Migraine in 2 families	[47–50]

CADASIL cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, *COL4A1* retinal arteriolar tortuosity and leukoencephalopathy, *CRV* cerebroretinal vasculopathy, *CSD* cortical spreading depression, *FASPS* familial anticipated sleep phase syndrome, *HERNS* hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke, *HVR* hereditary vascular retinopathy, *MA* migraine with aura, *MELAS* mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes, *MO* migraine without aura, *RVCL* retinal vasculopathy and cerebral leukodystrophy

Geni candidati

Table 3 Positive association findings with neurological candidate genes

Gene	Locus	Cases	Controls	Ethnicity	n. SNPs analyzed	Associated SNPs/VNTRs	P value
5-HT-related genes							
DDC	7p12.2	528 (308 MO, 220 MA)	528	Spanish	15	rs2329340 rs11974297 rs2044859 rs11761683 rs3027400G rs2072743C	0.0019 (MA) 0.006 (MO)
MAOA	Xp11.3	528	523	Spanish	2	rs16827801 rs10194776	0.0017 (MO)
HTR2B	2q37.1	528	523	Spanish	23	rs6323	<0.05
SLC6A4	17q11.2	154 (92MO, 52MA)	105	Italian	–	5-HTTLPR S/S	<0.05 (MA)
		251	192	German	2	rs1979572	<0.05 (MA)
Dopamine-related genes							
DBH	9q34	177	182	Australian	1	rs7239728	0.019
		275	275	Australian	2	rs7239728	0.003 (MA)
		200	200	Australian	2	rs1611115	0.012
		300	300			rs1611115	0.031
		650	2937	German/Br	1	rs2097629	5.57×10^{-8}
		263	274	Spanish	11	rs1611131	0.04
		301 (99MA, 202MO)	202	Indian	1	rs72393728	0.027
		208, 127 (II)	200	Indian	2	rs7239728	<0.05
SLC6A3	5p15.3	650	2937	German/Br	1	rs40184	6.36×10^{-7}
DRD2	11q23	650	650	German	1	rs7131056	0.034
DRD3	3q13.3	263	274	Spanish	10	rs12363125	0.03
DRD4	11p15.5	194 (93MA, 101MO)	117	Italian	1	rs22832265	0.008
Glutamate receptors							
GRIA1	5q31.1	250	260	Italian	6	rs2195450	0.00002 (MA)
GRIA3	Xq25	250	260	Italian	8	rs548294 rs3761555	0.0003 (MO) 0.0001 (MA)
		472	472	Australian	1	rs3761555	0.008 (MA)

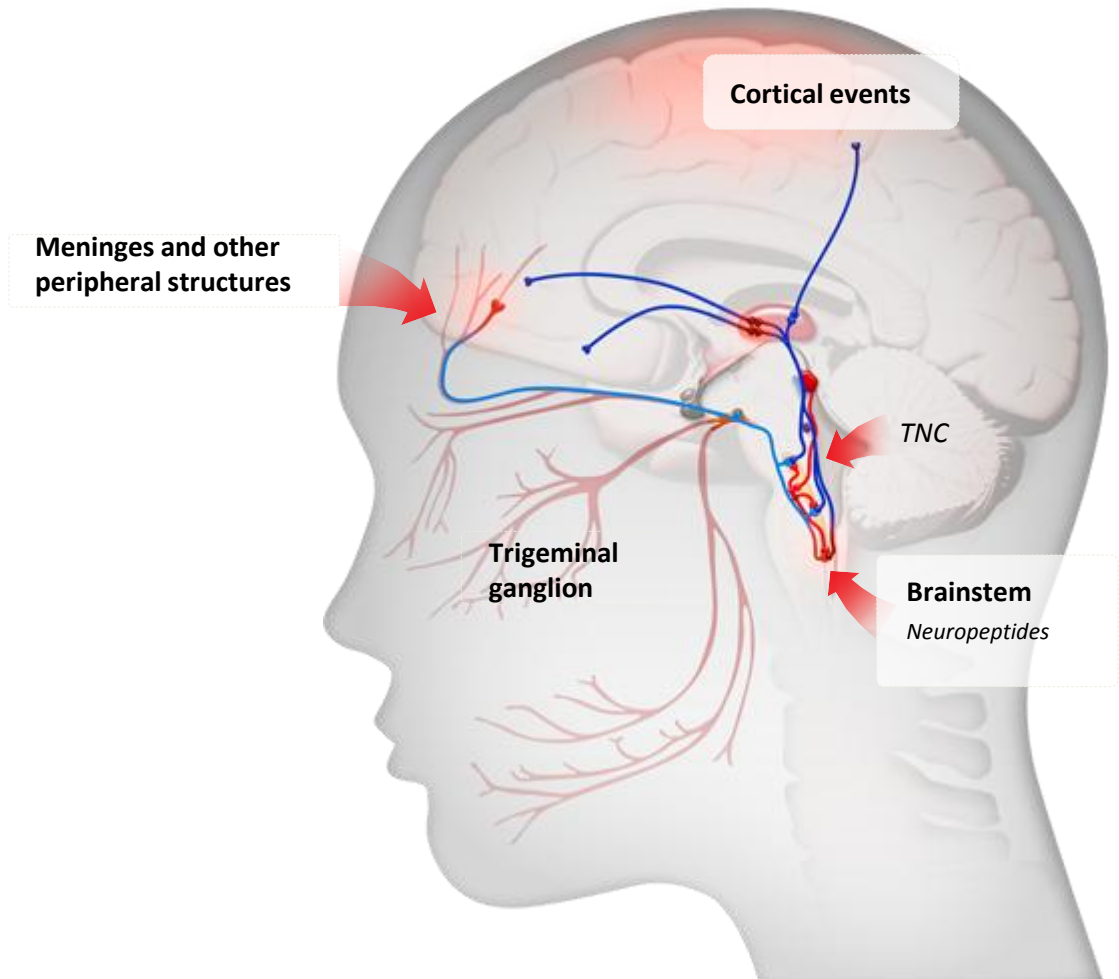
Geni candidati

Gene	Locus	Cases	Controls	Ethnicity	n. SNPs analyzed	Associated SNPs/polymorphisms	P value	Refs
ACE	17q23.3	191	201	Italian	1	rs4646994	<0.05	[91]
		176	248	Japanese	1	rs4646994	<0.01 (MA)	[92]
		150	150	Indian	1	rs4646994	0.04 (MA)	[93]
MTHFR	1p36.3	74	261	Japanese	1	rs1801133	<0.01	[94]
		102	136	Turkish	2	rs1801133	0.015	[95]
		78MA,152MO	204	Spanish	1	rs1801133	0.006 (MA vs MO)	[96]
		270	270	Australian	1	rs1801133	0.017 (MA)	[97]
		91	119	Japanese	1	rs1801133	<0.05	[78]
		124	1725	British	1	rs1801133	<0.05 (MA)	[98]
		151	137	Chinese	1	rs1801133	0.003 (MO)	[99]
		150	107	Turkish	1	rs1801133	<0.001	[100]
NOTCH3	19p13.12	97	97	German	2	rs1043994	0.005	[101]
		275	275	Australian	2	rs3815188	0.002 (MO)	[102]
		300 (II)	300 (II)		2	rs1043994	0.001 (MA)	
						rs3815188	0.06 (MO)	
EDNRA	4q31.22	850	890	Finnish	13	rs2048894	0.015 (MA)	[103]
		648 (II)	651 (II)	German	1	rs2048894	0.010 (MA)	
		217+179TTH	217	Indian	1	rs2048894	0.002 (MA/MO)	[104]
		77MA; 111MO	287	Portuguese	3	rs702757-rs5333	<0.05	[105]
		140		French	5	c.-231A>G		[106]
NOS2	17q11.2	504	512	Chinese	2	PNRP	0.007	[107]
		200 (52MA, 148MO)	142	Brazilian	1	rs2779249	<0.05	[108]
NOS3	12q14	156	125	Italian	1	rs2297518 rs1799983	<0.05 (MA)	[109]

ACE angiotensin I-converting enzyme, *EDNRA* endothelin receptor type A, *MA* migraine with Aura, *MO* migraine without Aura, *MTHFR* methylene-tetrahydrofolate reductase, *NOTCH3* neurogenic locus notch homologue protein 3, *PNRP* pentanucleotide repeat polymorphism, *TTH* tension-type headache, *II* replication cohort

What Is Migraine?

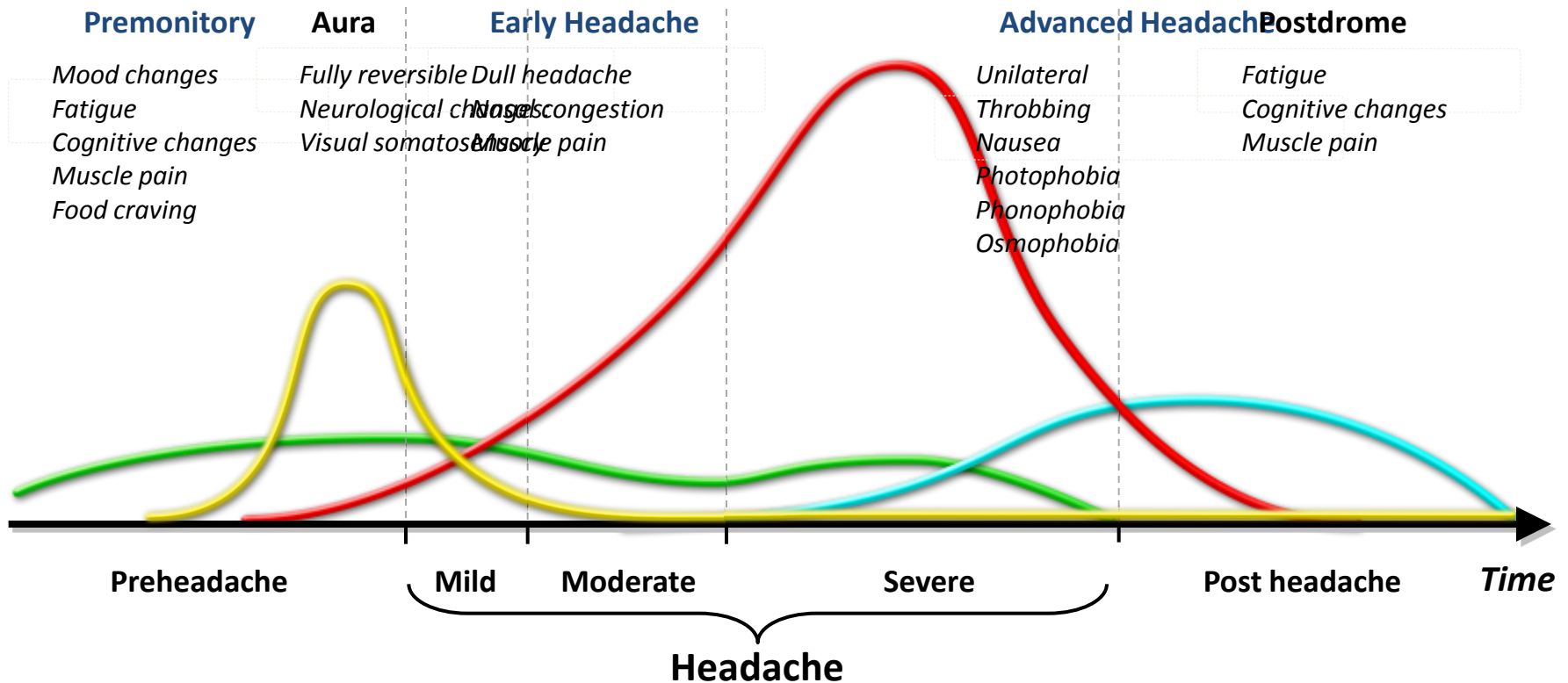
- A chronic disorder with episodic attacks
- Integrated mechanisms and complex pathophysiology
- **During attacks**
 - Headache
 - Several associated symptoms
 - Functional disability
- **Between attacks**
 - Enduring predisposition to future attacks
 - Anticipatory anxiety
 - **Changes in brain function**, eg,
 - Lack of habituation
 - Reduced nociceptive threshold



TGS = trigeminal system; TNC = trigeminal nucleus caudalis.

Bigal ME et al. *Neurology*. 2008;71:848–855; Brandes JL. *Headache*. 2008;48:430–441; Coppola G et al. *Cephalalgia*. 2007;27:1429–1439; Goadsby PJ et al. *N Engl J Med*. 2002;346:257–270; Haut SR et al. *Lancet Neurol*. 2006;5:148–157; Lovati C et al. *Headache*. 2008;48:272–277; Pietrobon D. *Neuroscientist*. 2005;11:373–386.

Migraine: A Continuum of Symptoms

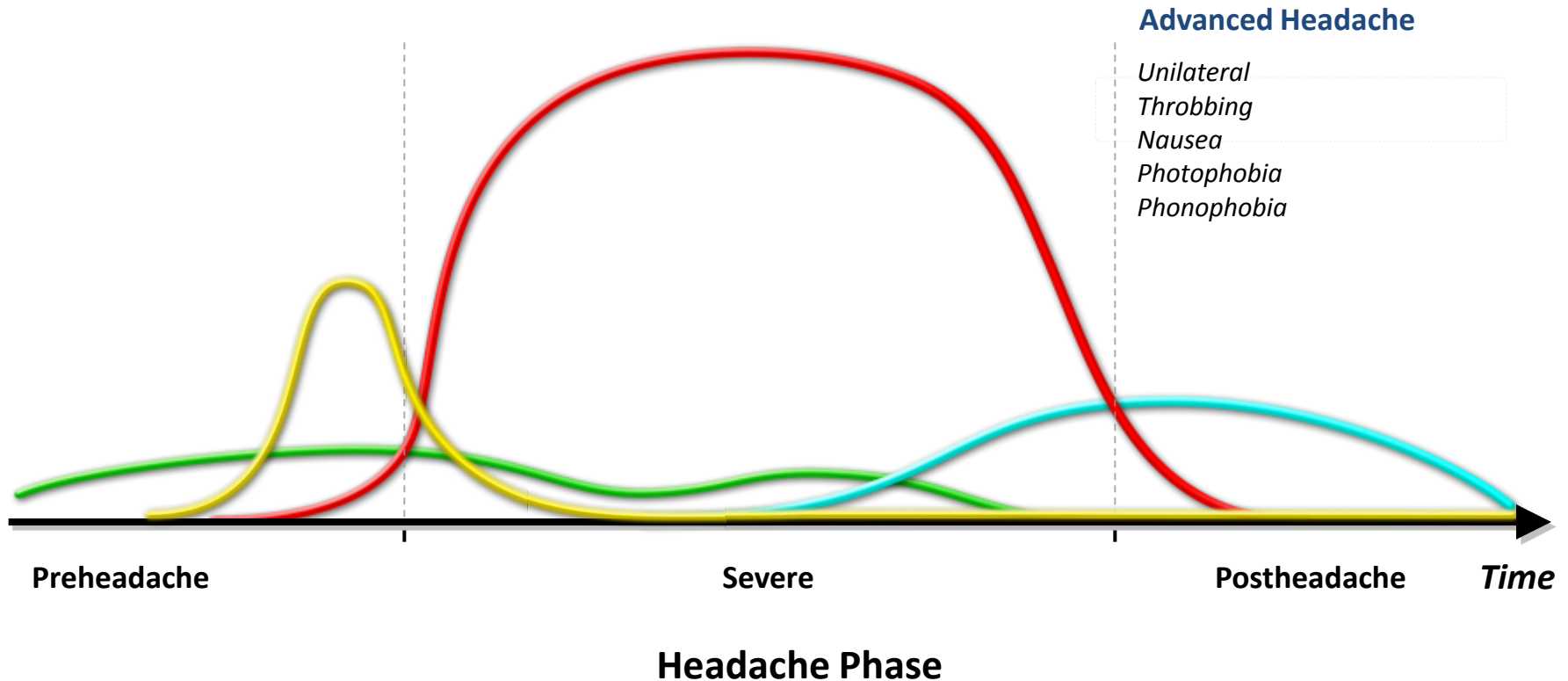


Cady R et al. *Headache*. 2002;42:204–216.

Linde M. *Acta Neurol Scand*. 2006;114:71–83.

Linde M. *Cephalgia*. 2006; 26; 712–721.

Migraine: Headache Not Always Gradual



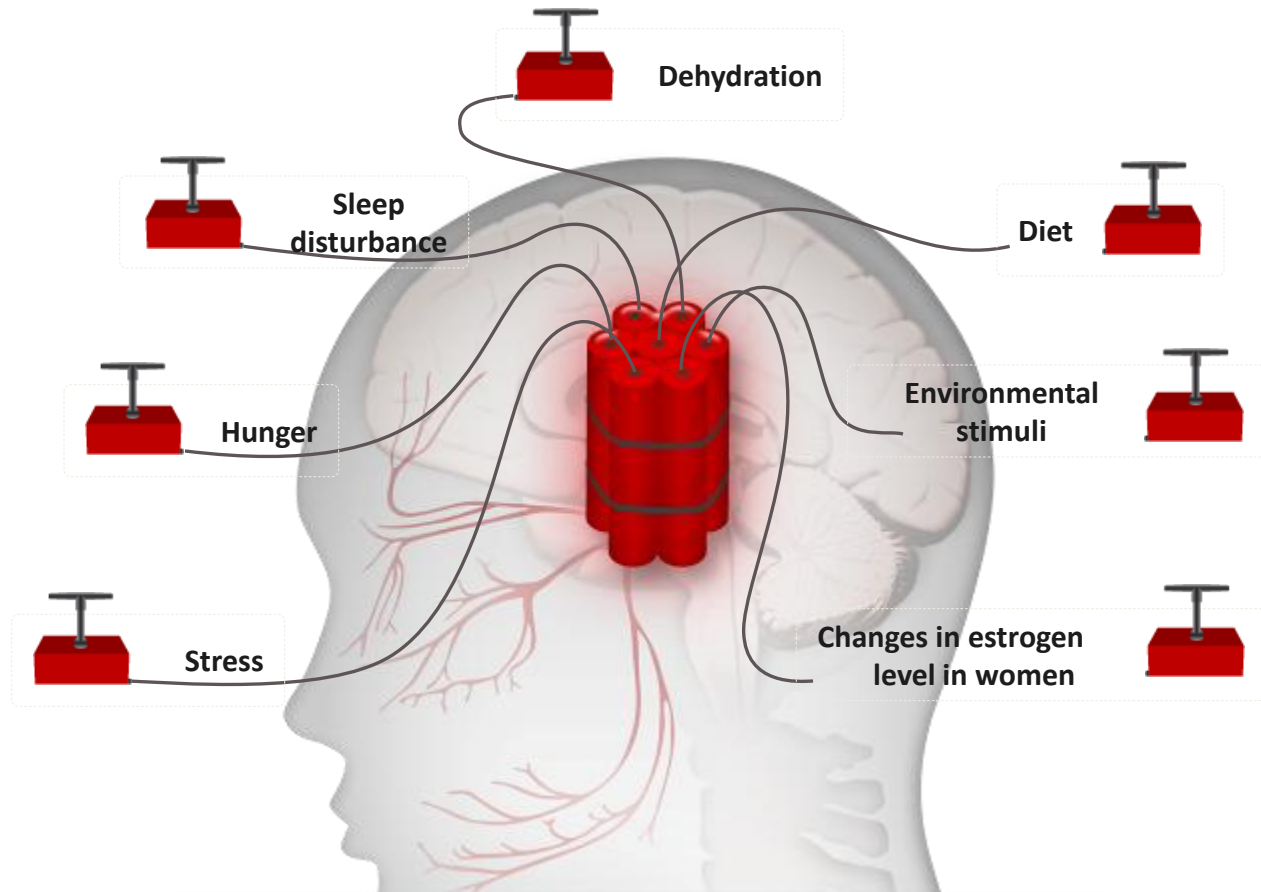
Cady R et al. *Headache*. 2002;42:204–216.

Linde M. *Acta Neurol Scand*. 2006;114:71–83.

Linde M. *Cephalgia*. 2006; 26; 712–721.

Triggers Suggest That Migraine Is a Disorder of the CNS

- The case for the sensitive migraine brain
- Normal life events trigger or are associated with attacks in those predisposed



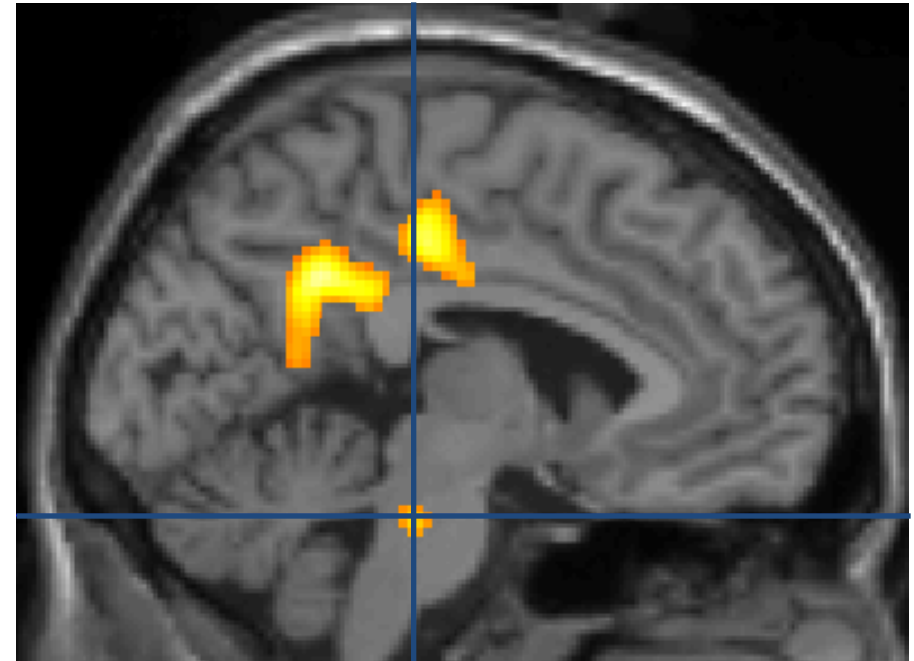
CNS = central nervous system.

Coppola G et al. *Cephalalgia*. 2007;27:1429–1439; Kelman L. *Cephalalgia*. 2007; 27:394–402; Pietrobon D et al. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:386–398.

The Primary Cause of the Migraine Headache Lies in the Brain

The dysmodulated brain?

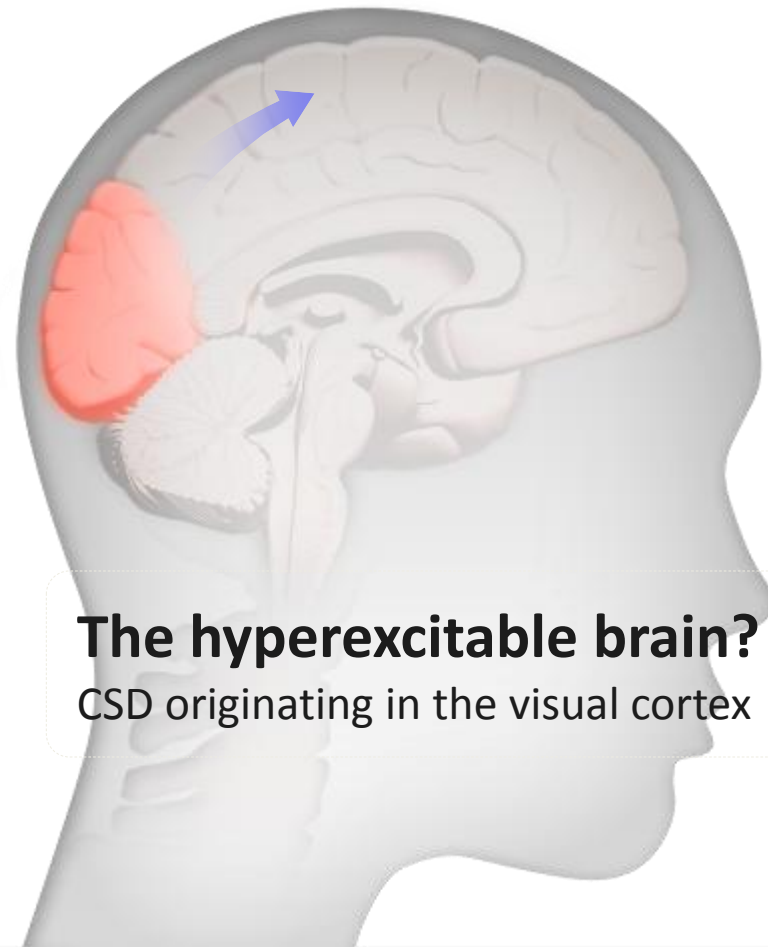
Activation in the dorsal pons



Both?

The hyperexcitable brain?

CSD originating in the visual cortex



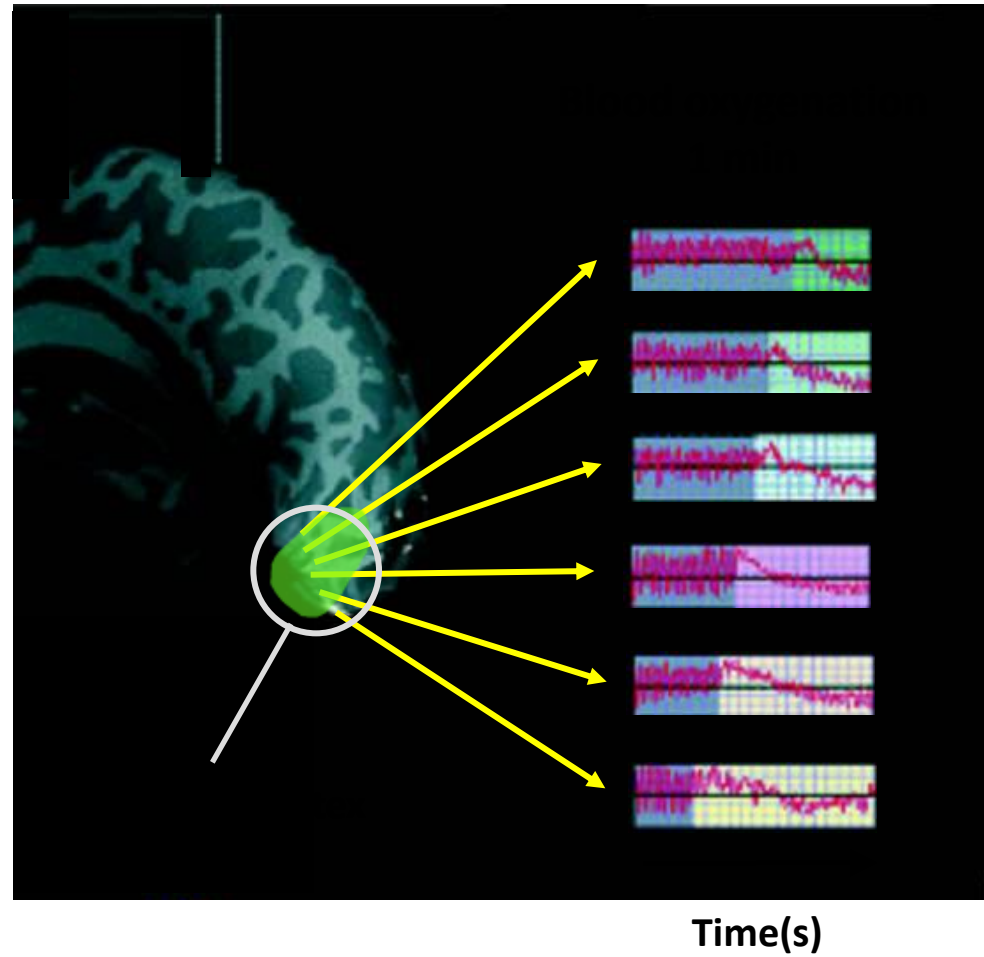
CSD = cortical spreading depression.

Pietrobon D. *Neuroscientist*. 2005;11:373–386; Goadsby PJ. *Headache*. 2005;45(suppl 1):S14–S24.

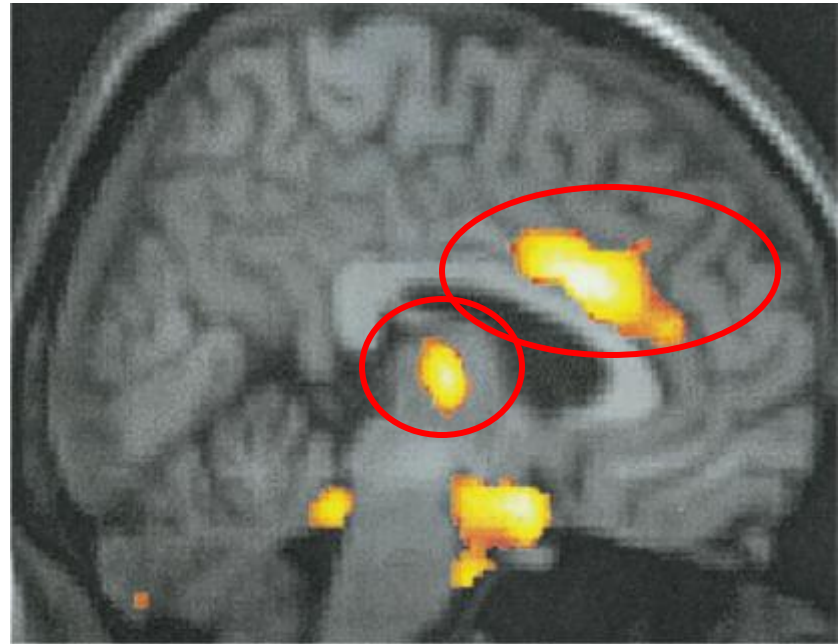
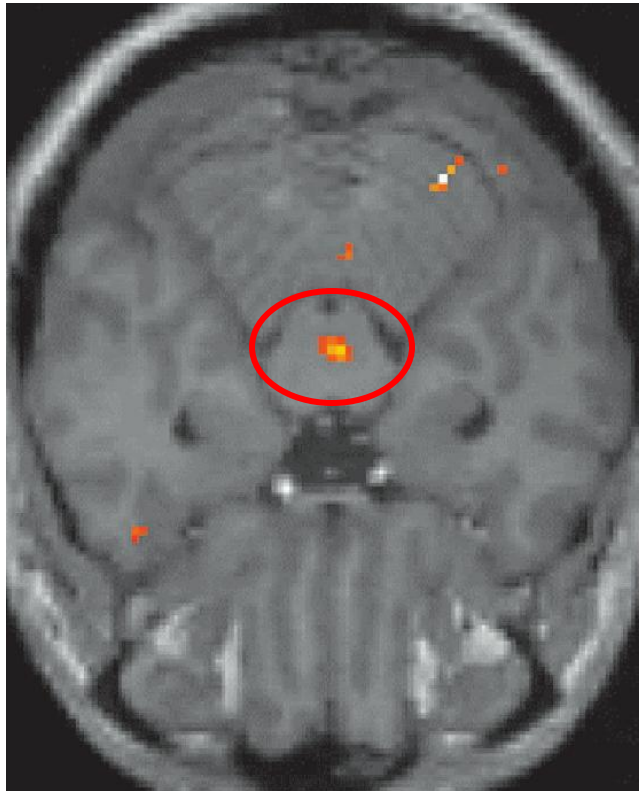
Right image reproduced with permission from Afridi SK et al. *Arch Neurol*. 2005;62:1270–1275.

Cortical Spreading Depression

- Wave of intense cortical neuron activity
 - \uparrow rCBF
- Followed by neuronal suppression
 - \downarrow rCBF
 - Often coincides with headache onset
- Velocity: 2-3 mm/min
- Possibly underlies visual aura
- Occurs in clinically silent areas of the cortex?
 - Migraine without aura



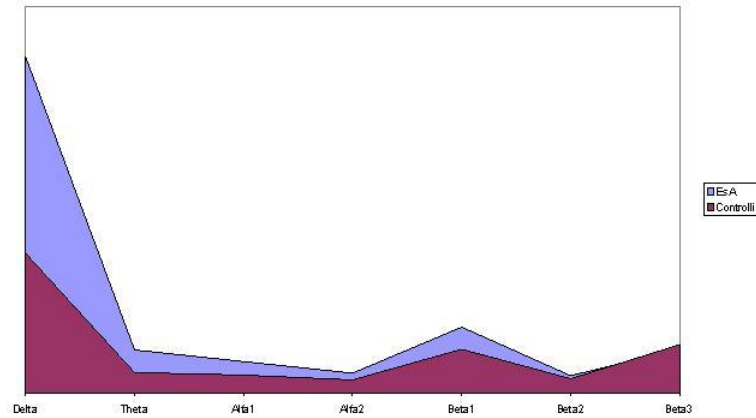
Migraine: A Brainstem Disorder



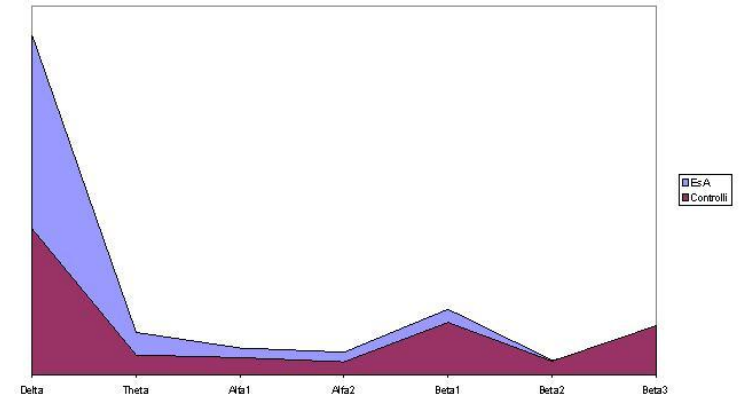
Dysfunction of brainstem nuclei might exert a permissive role by favoring central trigeminal hyperexcitability.

Sleep QEEG

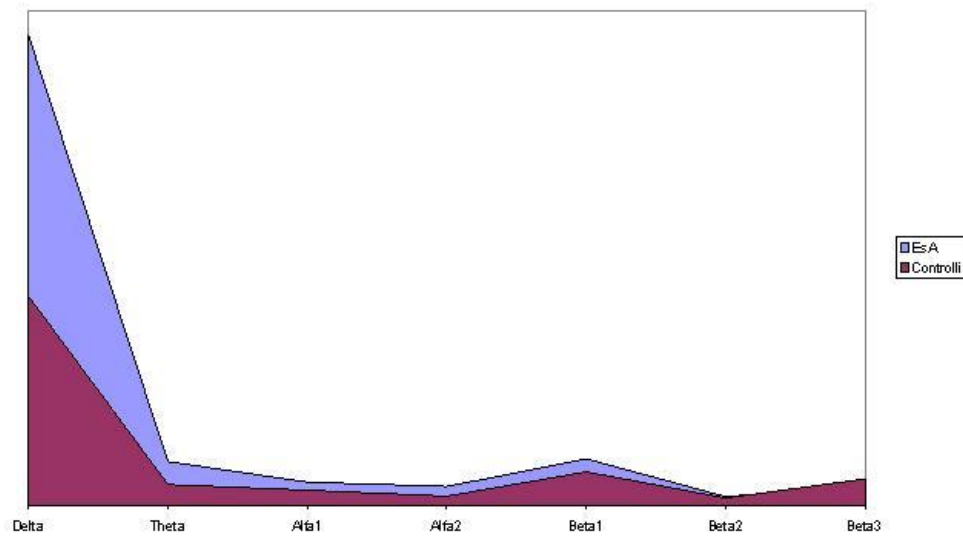
Studio REM



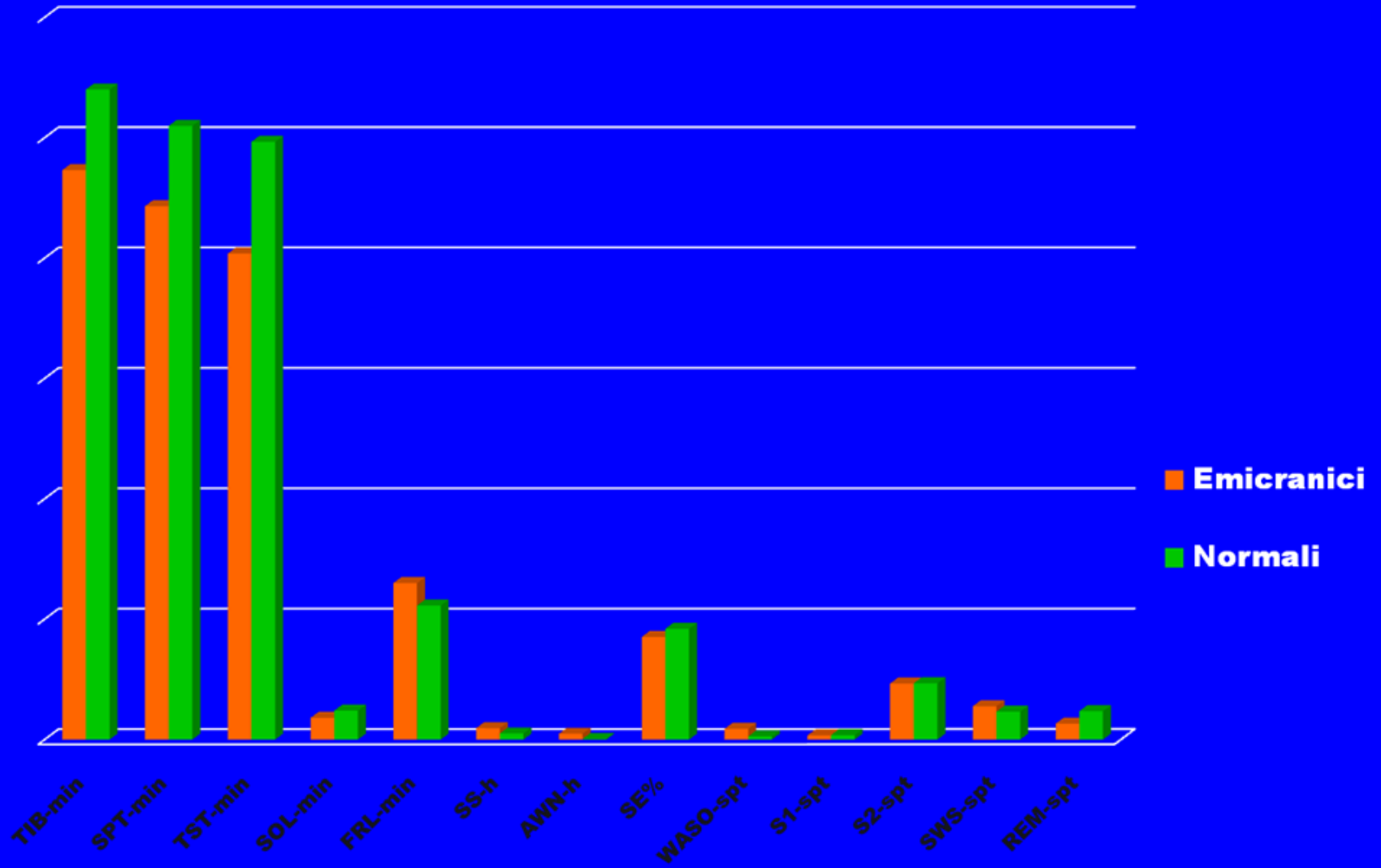
Studio 2



Studio SWS



Macrostruttura Emicranici vs Normali



Cefalea Tensiva

Episodic tension-type headache diagnostic criteria

Description: Episodes of headache, typically bilateral, pressing or tightening in quality and of mild to moderate intensity, lasting minutes to days. The pain does not worsen with routine physical activity and is not associated with nausea, but photophobia or phonophobia may be present. Increased pericranial tenderness may be present on manual palpation.

A. At least 10 episodes of headache fulfilling criteria B through D. Infrequent and frequent episodic subforms of TTH are distinguished as follows:

Infrequent episodic TTH: Headache occurring on <1 day per month on average (<12 days per year).

Frequent episodic TTH: Headache occurring on 1 to 14 days per month on average for >3 months (≥ 12 and <180 days per year).

B. Headache lasting from 30 minutes to seven days.

C. At least two of the following four characteristics:

Bilateral location.

Pressing or tightening (nonpulsating) quality.

Mild or moderate intensity.

Not aggravated by routine physical activity such as walking or climbing stairs.

D. Both of the following:

No nausea or vomiting.

No more than one of photophobia or phonophobia.

E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

Chronic tension-type headache diagnostic criteria

Description: A disorder evolving from frequent episodic tension-type headache, with daily or very frequent episodes of headache, typically bilateral, pressing or tightening in quality and of mild to moderate intensity, lasting hours to days, or unremitting. The pain does not worsen with routine physical activity, but may be associated with mild nausea, photophobia or phonophobia.

Diagnostic criteria:

A. Headache occurring on ≥ 15 days per month on average for more than three months (≥ 180 days per year) and fulfilling criteria B through D

B. Lasting hours to days, or unremitting

C. At least two of the following characteristics:

1. Bilateral location

2. Pressing or tightening (non-pulsating) quality

3. Mild or moderate intensity

4. Not aggravated by routine physical activity such as walking or climbing stairs

D. Both of the following:

1. No more than one of photophobia, phonophobia or mild nausea

2. Neither moderate or severe nausea nor vomiting

E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis

ICHD-3: International Classification of Headache Disorders, 3rd edition

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33:629.

Patogenesi cefalea tensiva

Ancora da scoprire...

Accresciuta sensibilità delle vie del dolore nel sistema nervoso centrale, e forse nel sistema nervoso periferico, si pensa di svolgere un ruolo fondamentale nella patogenesi della TTH.

NO potrebbe essere il trigger algico molecolare

L'idea della “tensione muscolare” e della ischemia non sono più da considerare

Ruolo della struttura miofasciale

Ereditarietà meno rilevante rispetto alla emicrania



CEFALEA A GRAPPOLO

Cefalea a grappolo (CH)

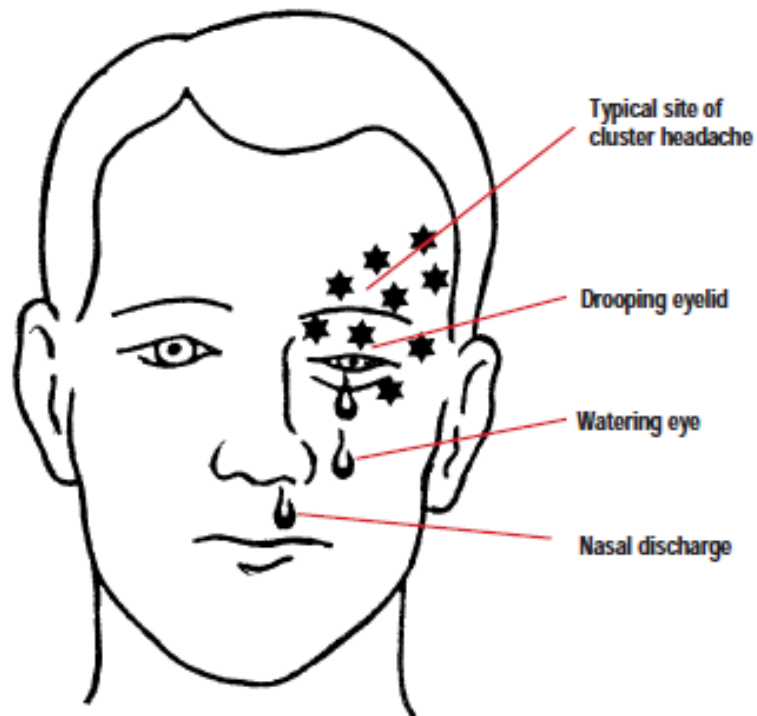
- Forma più rara di cefalea primaria
- Esordio dopo i 20-30 anni
- Persistente per l'intera vita
- Esordio <10 anni raro
- Prevalenza nella popolazione generale 0.09-0.1%
- Stessi criteri per l'adulto
- Periodicità indeterminata
- Spesso episodica

Vecchia terminologia

- Erythroprosopalgia of Bing (Bing, 1930)
- ciliary neuralgia (Romberg, 1840)
- migrainous neuralgia (Harris) (Harris, 1936)
- erythromelalgia of the head (Bing, 1930)
- Horton's headache (Ekbom, 1947)
- histaminic cephalalgia (Horton, 1952)
- petrosal neuralgia (Gardner) or spheno-palatine neuralgia (Sluder, 1910)
- Vidian neuralgia (Vail, 1932)
- Sluder's neuralgia (Sluder, 1910)
- hemicrania angioparalytica (Eulenburg, 1878)

Diagnostic criteria in childhood

- Rare in children
- Estimated prevalence of 0.1%
- This condition tends to occur after the age of 10
- More frequent among males.
- Characterized by clusters of severe pain lasting 15 minutes to 3 hours.
- Unilateral pain limited to the orbital, supraorbital or temporal regions
- Ipsilateral autonomic features (conjunctival injection, rhinorrhea, eyelid edema, forehead and facial sweating, restlessness and agitation)



Casi pediatrici

Riportati pochi casi di bambini <5 anni
(Garrido, 2001)

11 casi (8 M, 3 F), 2 con CG atipica,
insorgenza 10,8 anni (Del Bene, 1987)

Probable trigeminal autonomic cephalgia in a 3-month-old male infant

IRENE VAZ

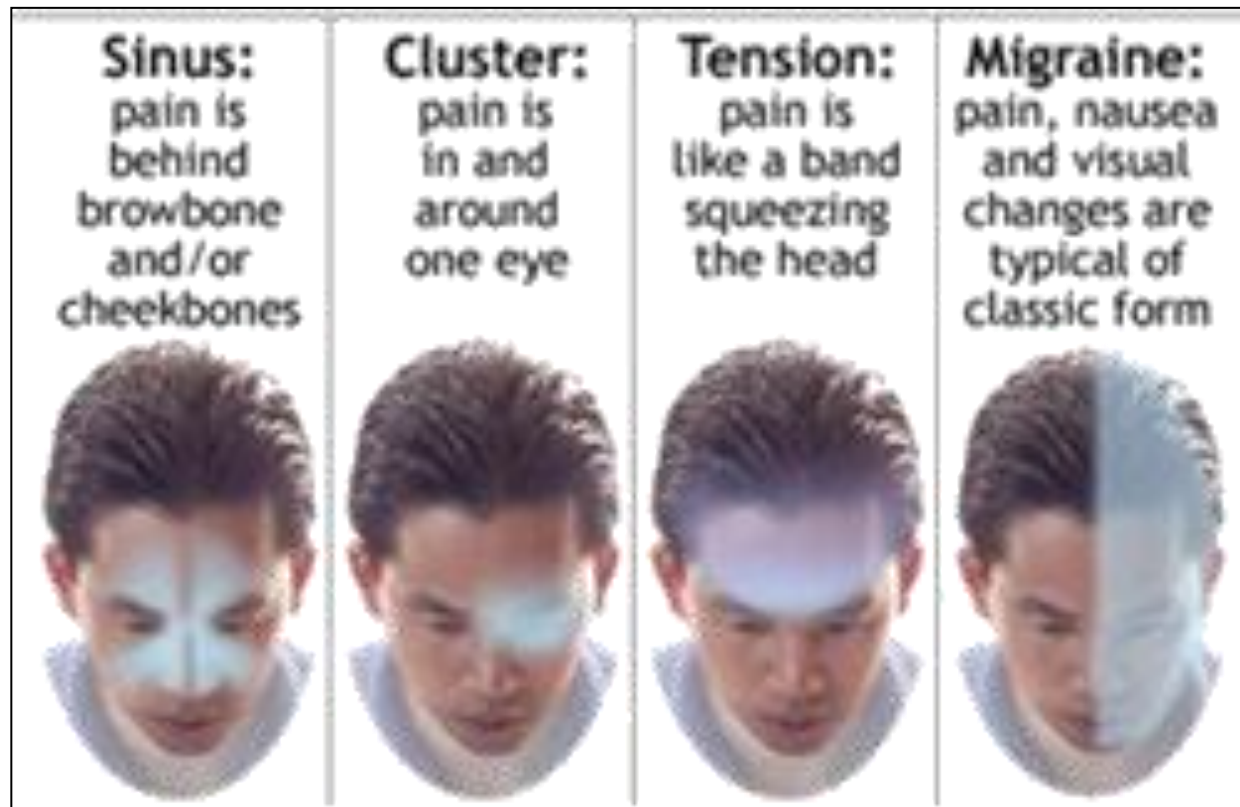
Warwick Hospital, Warwick, UK.



Come valutare una cefalea in età evolutiva?

Consigli pratici...

Dove e come mi fa male?



Quanto mi fa male?

Wong-Baker FACES pain rating scale



0

No hurt



1

Hurts
little bit



2

Hurts
little
more



3

Hurts
even
more



4

Hurts
whole
lot



5

Hurts
worst

Neuroimmagini

Nessun specifico reperto sebbene frequenti lesioni della sostanza bianca e cisti pineali

Prescritte non per dubbi diagnostici ma per preoccupazione parentale

OBBLIGATORIE se:

Età inferiore <3 anni

Pattern cefalgico modificato

Frequenza elevata o aumentata

Difficoltà di coordinazione

Esame neurologico positivo

Risvegli notturni per cefalea

RMN encefalo e tronco encefalico con sequenza Angio dei vasi interni arteriosi e venosi senza mdc

EEG

Non indicato nella valutazione di routine

Raccomandato nel caso di overlapping epilettico

Reperti tipici in veglia:

Anomalie aspecifiche (rallentamenti a 4-6 Hz; frammentazione alfa; trascinamento fotico; fotosensibilità)

Reperti tipici in sonno:

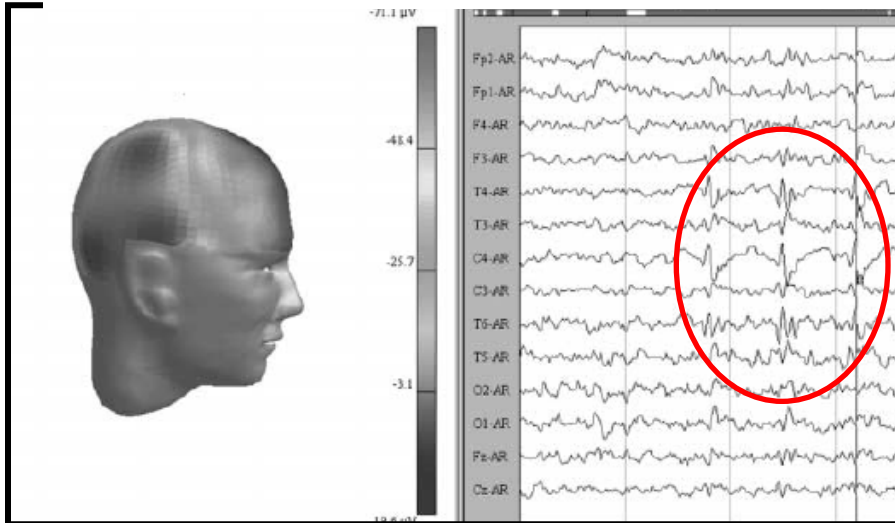
Alfa-arousals

Morfologia puntuta dei complessi K



Roberto Canitano
Vincenzo Guidetti

Clinical neurophysiology in childhood headache



Biomarkers in Migraine

Physiological Parameters as Biomarkers of Migraine

Andreas R. Gantenbein, MD; Peter S. Sándor, MD

Method	Finding	Ictal (Headache Phase)
EEG	Interictal H-response in photic driving	Alpha suppression
VEP	Latencies ↑ Amplitudes ↑ (↓) Lack of habituation	Normal latencies
AEP	Lack of habituation of IDAP	Normalized habituation
CNV, P300	Amplitudes ↑ Lack of habituation	Normal amplitudes Normalized habituation
TMS	Phosphene thresholds ↑↓ Paradoxical behavior in rTMS	
BR	Lack of habituation	AUC ↑ (facilitation of nBR)

Laboratorio

Poco utili ma...

Insulinemia basale elevata indipendentemente da z-BMI

“movimenti immunitari verso il glutine”

Anomalie coagulazione (rare)

Puntura lombare solo se sospetta meningite/encefalite o segni di ipertensione endocranica

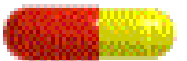


Terapia



Terapia dell'attacco

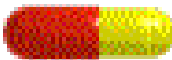
- Paracetamolo: 10-15mg/kg per os, *sublinguale*, *rettale*
- *Acetaminophene; Ibuprofene, Ketoprofene....*





Terapia dell'attacco: antiemetici

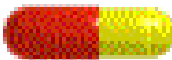
- Antagonisti della dopamina: effetto antiemetico ed effetto sedativo
- Effetti avversi: sedazione, segni extrapiramidali, distonie, discinesie tardive, ipotensione ortostatica
- N.B.: utili come adiuvanti





Terapia dell'attacco: Triptani

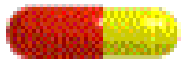
- Agonisti sui recettori 5-HT_{1B/1D}: inibizione della depolarizzazione delle fibre sensitive trigeminali, del rilascio di neuropeptidi vasoattivi e della vasocostrizione
- Efficacia sia sul dolore che sui sintomi associati.
- **Sumatriptan : 10 mg in spray nasale: 1 puff in 1 narice. > 12 aa**





Terapia dell'attacco: Triptani

- **Effetti avversi:** astenia, sensazione di sbandamento, vertigini, secchezza delle fauci, torpore, arrossamento, sensazione di caldo. Irritazione e bruciore transitorio nel naso, aumento transitorio della pressione arteriosa, epistassi, nausea, vomito.
- **Controindicazioni:** ipersensibilità nota, patologia vascolare ischemica, insufficienza epatica o renale grave, ipertensione non controllata, tp con derivati dell'ergot, altri agonisti 5-HT_{1B} e IMAO



Profilassi

- **Quali pazienti?**
- Pazienti con diagnosi di cefalea primaria
- **Quando?**
- Con attacchi > 4 /al mese, durata > 4 ore, di intensità medio-grave, insoddisfacente effetto della terapia sintomatica
- **Perché?**
- Per ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi, ridurre il grado di disabilità e migliorare la qualità di vita, evitare l'eccessivo uso di farmaci sintomatici



Profilassi

- 5 idrossitriptofano: 5mg/kg/die in 2 somministrazioni (max 200 mg)
- Levotriptofano+Mg+niacina: 2 bustine o 2 cpr la sera (max 350mg)
- Vitamine B2, B6, B12
- Mg⁺⁺
- Gingkolide B
- Griffonia



Profilassi

- Calcio-antagonisti (Flunarizina; Pizotifene)
- Antistaminici (Ciproeptadina)
- Antiepilettici (TPM; VPA; LVT)

Durata minima 3 mesi!!!



**Grazie per
l'attenzione**

