



Il trattamento farmacologico dell'emicrania: una commedia dell'assurdo

Gian Camillo Manzoni

Il titolo che ho dato a questo editoriale è volutamente pesante e provocatorio nella speranza che quanto verrò ad esporre possa favorire opportune riflessioni e reazioni.

Le incongruità che si riscontrano nell'ambito della terapia dell'emicrania, ai diversi livelli organizzativi e gestionali nessuno escluso, sono tante e tali da suscitare serie perplessità sull'intero capitolo.

Mi riferisco in particolare al trattamento preventivo, perché quello sintomatico ha avuto negli ultimi anni uno sviluppo incalzante e, soprattutto, scientificamente inappuntabile; di conseguenza vi è oggi una larga convergenza di opinioni, di modalità d'approccio e di regolamentazione prescrittiva riguardo alla terapia dell'attacco di emicrania.

In questo ambito vorrei segnalare solo un paio di incongruità presenti nel Prontuario Farmaceutico del nostro Paese.

La prima, in parte forse inevitabile se consideriamo il mutare nel corso degli anni delle disposizioni in tema di registrazione dei farmaci ma pur sempre difficilmente giustificabile, è la prescrivibilità del Cafergot (ergotamina più caffeina) oltre che nell'adulto senza limitazione d'età anche nei bambini tra i 6 e i 12 anni (!) mentre i triptani, certamente più selettivi e quindi meno "pesanti" rispetto all'ergotamina possono essere prescritti solo tra i 18 e i 65 anni d'età (unica eccezione l'Imigran spray nasale che, al dosaggio di 10 mg, è indicato negli adolescenti e comunque non al di sotto dei 12 anni). Non si capisce perché un prodotto farmaceutico debba godere di una più ampia autorizzazione alla vendita solo perché più vecchio.

La seconda, più grave ed incomprensibile, è l'inserimento del Virdex (ergotamina più caffeina più aminofenazone) tra i prodotti da banco! Acquistabile pertanto senza ricetta. Sappiamo tutti che se un paziente emicranico assume più di 10 mg alla settimana di ergotamina per oltre 3 mesi va quasi certamente incontro ad una cronicizzazione che richiede poi un trattamento di disassuefazione. Sarà stata una svista degli addetti alla classificazione delle specialità medicinali effettuata nel 1993, ma nessuno in 13 anni ha provveduto a correggere questa assurdità.

Molto più ampie sono le problematiche relative alla terapia preventiva dell'emicrania. Ne elenco solo alcune senza entrare per ognuna di esse in una trattazione dettagliata che sarebbe a mio avviso molto importante ma che, per ragioni di spazio, non posso in questa sede effettuare.

1. A livello internazionale esistono ormai diverse linee guida che danno però indicazioni troppo disomogenee tra loro e, soprattutto, "promuovono" sostanze che nessuno si sognerebbe di utilizzare nelle indicazioni e con le modalità suggerite. Un esempio tra i tanti possibili: il naprossene sodico 1100 mg al giorno tutti i giorni per 3 mesi compare nelle linee guida di diversi Paesi, compreso il nostro, ed anche nelle recentissime raccomandazioni del European Federation of Neurological Societies (EFNS). Al di fuori di un paio di trial piuttosto datati, esiste un medico al mondo che ha mai effettuato o effettuerà una tale prescrizione?

2. Per quanto tempo deve essere somministrato un trattamento farmacologico preventivo? 3 mesi, 6 mesi, 1 anno? A cicli, in modo continuativo? Dipende dal farmaco? Nella pratica a tutt'oggi dipende

dal “buon senso” o forse esperienza personale del singolo medico prescrittore che non può però avere un supporto scientifico non esistendo alcuno studio in letteratura al riguardo.

3. Se analizziamo le linee guida sulla terapia preventiva dell’emicrania, una certa concordanza esiste almeno sui farmaci inseriti nel gruppo A di raccomandazione, il gruppo dei farmaci “migliori”; in quelle italiane si tratta dell’amitriptilina, dell’atenololo, della flunarizina, del propranololo e del valproato di sodio. Bene, se scorriamo il Prontuario Farmaceutico italiano, possiamo vedere che l’amitriptilina ed il propranololo hanno l’indicazione per l’emicrania e sono in fascia A, la flunarizina ha l’indicazione per l’emicrania ma è in fascia C, l’atenololo ed il valproato di sodio non hanno l’indicazione per l’emicrania.

4. Nella pratica ambulatoriale quotidiana, compresa quella dei Centri Cefalee, esiste una discordanza impressionante non solo sulla già citata ciclicità o continuità di trattamento, ma anche sui farmaci impiegati (pizotifene sì pizotifene no, metisergide utilizzabile metisergide sempre da evitare, trazodone! donepezil! e così via) e sui loro dosaggi (propranololo da 40 a 160 mg, flunarizina sempre a 5 e mai a 10 mg oppure mai a 5 e sempre a 10 mg con o senza brevi interruzioni, cinnarizina da 10 a 225 mg ecc.).

Una breve conclusione. C’è qualcosa che non va nella terapia profilattica dell’emicrania. Non possiamo continuare ad ignorare l’esistenza di queste grosse incongruità e continuare a far finta di credere e a far credere che tutto va bene in questo settore, che siamo in possesso di conoscenze adeguate e certe, che disponiamo di schemi terapeutici sicuri, sperimentati e scientificamente fondati. Non è vero e solo se avremo sufficiente modestia ed onestà intellettuale d’ammetterlo potremo cercare d’affrontare e risolvere i problemi esposti. Oggi la terapia preventiva dell’emicrania necessita non tanto di fughe in avanti, ma prima di tutto di una serie ben coordinata di operazioni scientifiche che mettano ordine a quello che già c’è. E’ altamente auspicabile che, per quanto riguarda il nostro Paese, l’AIFA possa svolgere un ruolo importante in tal senso.



Emicrania e disturbi cognitivi: una revisione della letteratura

Elena Sinforiani, Chiara Zucchella

Laboratorio di Neuropsicologia, IRCCS Fondazione “Istituto Neurologico C. Mondino”, Pavia

A tutt’oggi i dati in letteratura su emicrania, con e senza aura, e presenza di disturbi delle funzioni cognitive non sono univoci e non è pertanto possibile trarre conclusioni definitive. Certamente, un confronto fra i vari studi non è facile per la grande variabilità che riguarda molteplici aspetti (numerosità del campione, criteri di selezione e composizione della popolazione, durata e severità della malattia, strumenti neuropsicologici utilizzati, disegno sperimentale). Allo stato attuale, pur in assenza di una compromissione diffusa, non si può escludere la possibilità di deficit in domini cognitivi specifici ed eventualmente in sottogruppi di pazienti. Sono quindi necessari ulteriori studi, basati su ben precisi presupposti (migliore conoscenza delle basi fisiopatologiche dell’emicrania, disegni sperimentali preferibilmente di tipo longitudinale, individuazione di categorie specifiche di pazienti, valutazione di specifici domini cognitivi); appare in particolare importante un’indagine neuropsicologica mirata sui processi visuo-percettivi.

INTRODUZIONE

Gli studi in letteratura che hanno indagato le funzioni cognitive in soggetti affetti da emicrania non sono molto numerosi, anche se i primi lavori risalgono ormai alla fine degli anni '60. L'interesse a questo capitolo era stato inizialmente suscitato dal rilievo di una riduzione focale del flusso cerebrale durante l'attacco emicranico (1) e dal contemporaneo frequente riscontro alla TC encefalo di lesioni ischemiche nei soggetti con emicrania con aura (2). Il dato di una ridotta perfusione regionale è stato confermato da ricerche più recenti con SPECT e PET (3-5), anche se lo scarso numero di lavori non permette di stabilire con certezza una relazione tra riduzione del flusso e deficit cognitivo. D'altra parte, studi in Risonanza Magnetica hanno evidenziato nei soggetti con emicrania la presenza di alterazioni apparentemente asintomatiche nella sostanza bianca sottocorticale (6); ancora, i soggetti con emicrania, ed in particolare con emicrania con aura, sembrano manifestare un'aumentata prevalenza di lesioni ischemiche asintomatiche soprattutto sottotentoriali (cervelletto e ponte) (7-8). I pazienti che presentano emicrania con aura sarebbero inoltre maggiormente a rischio di stroke rispetto alla popolazione non emicranica (9). Il rischio sembra essere più elevato nelle donne al di sotto dei 45 anni ed in particolare in quelle che fumano ed assumono contraccettivi orali, mentre oltre i 45 anni rivestono maggiore importanza altri fattori di rischio per la malattia cerebrovascolare. Le relazioni fra emicrania e ictus ischemico sono comunque complessi e sono necessari ulteriori studi per dare una più precisa risposta, soprattutto in chiave terapeutico.

Anche se la patogenesi dell'emicrania non è ancora stata completamente chiarita, tuttavia numerose sono ormai le evidenze che alla base di tale disturbo esiste una primaria disfunzione del Sistema Nervoso Centrale; i fenomeni vascolari si collocherebbero quindi in una cascata di eventi che riconosce nella ipereccitabilità neuronale presente negli emicranici nella fase intercritica la condizione predisponente all'attacco (10-13). E' evidente come tali rilievi offrano interessanti spunti speculativi allo studio delle relazioni fra emicrania e funzioni cognitive.

D'altra parte va ricordato come gli stessi soggetti emicranici lamentino spesso disturbi mnesici, difficoltà di attenzione e concentrazione, stanchezza generalizzata non solo nella fase immediatamente post-critica, ma anche nella fase intercritica ed in assenza di altri possibili fattori cui attribuire tali sintomi.

Riportiamo qui di seguito una revisione della letteratura; i diversi contributi verranno presentati differenziandoli sulla base dei risultati ottenuti e prendendo in considerazione il tipo di studio, i metodi usati, la numerosità del campione, l'eventuale utilizzo di altre metodiche di indagine.

PRESENZA DI DEFICIT COGNITIVI

I primi studi reperibili in letteratura che riportano la presenza di deficit cognitivi nell'emicrania si sono focalizzati prevalentemente su soggetti affetti da emicrania con aura. Alterazioni cognitive di modesta entità a carico delle capacità di ragionamento astratto e della memoria verbale sono stati rilevati da Klee e Willanger già nel 1966 (14) in circa tre/quarti di una popolazione di soggetti con emicrania con aura e correlati con la severità ingravescente degli attacchi. Ancora, una ridotta prestazione in misure di attenzione e memoria immediata è riportata da Schuchman e Thetford (15) sempre in pazienti con emicrania con aura.

Negli studi successivi a partire dagli anni '80 vengono utilizzate batterie neuropsicologiche assai più allargate. Hooker e Raskin nel 1986 (16) studiano 16 soggetti con emicrania con aura e 13 con emicrania senza aura impiegando una batteria di test cognitivi molto estesa, la cui somministrazione richiedeva circa 3 ore: in entrambi i gruppi vengono evidenziati rispetto ai controlli deficit neuropsicologici interessanti diversi domini cognitivi (ridotta velocità e destrezza motoria, difficoltà di apprendimento, errori disfasici, peggior rievocazione differita di materiale semantico, minor

abilità nel discriminare forme ed analizzare relazioni spaziali). I soggetti con emicrania con aura sembrano tuttavia essere più compromessi da un punto di vista quantitativo, ma non qualitativo, rispetto a quelli con emicrania comune e questo dato viene interpretato alla luce di una maggior riduzione nei primi del flusso cerebrale. Gli autori sottolineano inoltre l'effetto peggiorativo sulle prestazioni cognitive di farmaci quali ergotamina e propanololo. Una prevalenza di deficit cognitivi (a carico di memoria, attenzione, "information processing") nei soggetti con emicrania con aura rispetto a quelli con emicrania senza aura viene successivamente riportata anche da altri autori (17-20); Zeitlin e Oddy (20) rilevano contemporaneamente anche elevati livelli di ansia, che però non sembrano giustificare i deficit cognitivi.

Alcuni studi hanno quindi preso in considerazione non solo la fase intercritica, ma anche quella critica. Ardila e Sanchez (21) sottolineano come deficit neuropsicologici possano accompagnarsi agli altri disturbi (scotomi, deficit visivi e campimetrici, disturbi sensitivi e motori) presenti comunemente durante l'aura e possano persistere anche al di fuori dell'attacco. Blau (22) ha somministrato a 40 pazienti emicranici con e senza aura un questionario indagando quali disturbi persistessero dopo l'attacco e per quanto tempo; difficoltà di memoria e di concentrazione, stanchezza generalizzata, umore depresso venivano riferiti dalla totalità dei soggetti ed interpretati dall'autore come indice di disfunzione cerebrale diffusa, eventualmente mediata da un deficit neurotrasmettitoriale o da disturbi metabolici. Anche nel lavoro di Black e coll (23) i pazienti riferivano tramite intervista transitori disturbi dell'attenzione sostenuta e immediata, che perduravano dopo la crisi emicranica. Mulder et al. (24) hanno valutato 30 soggetti emicranici con e senza aura secondo un disegno di studio molto complesso sia nella fase intercritica sia a breve distanza da un attacco per rispondere ad un duplice quesito: se i soggetti emicranici presentassero deficit cognitivi nella fase libera e se deficit cognitivi transitori fossero presenti nella fase post-critica e l'eventuale compromissione fosse da mettere in relazione con la durata e la severità della crisi immediatamente precedente. Durante i periodi liberi dagli attacchi, i pazienti con emicrania senza aura svolgevano i test cognitivi alla stessa velocità dei soggetti di controllo; la velocità cognitiva era tuttavia minore negli emicranici con aura in quei test che richiedono attenzione selettiva e sostenuta. Questi dati sembrerebbero suggerire una disfunzione a carico delle aree prefrontali. I deficit non erano però aggravati dal fatto che si fosse precedentemente verificato un attacco emicranico né dall'uso di farmaci o dalla severità della crisi. Meyer et al (25) hanno valutato in uno studio prospettico un'ampia popolazione (119 casi) di soggetti emicranici con e senza aura durante e al di fuori dell'attacco; gli strumenti neuropsicologici utilizzati, considerato la tipologia della ricerca, sono stati necessariamente grossolani. È emerso un significativo calo della prestazione cognitiva globale, suggestivo per una disfunzione neuronale diffusa, che permaneva per oltre un'ora anche dopo la fine della crisi emicranica. La compromissione cognitiva è risultata essere maggiore nelle donne rispetto agli uomini, a conferma della maggiore suscettibilità del sesso femminile all'emicrania ed alle differenze nei livelli di estrogeni fra i due sessi. L'uso di farmaci agonisti della serotonina o il sonno avevano come effetto un rapido recupero di questi disturbi, il che fa ipotizzare un'alterazione delle vie serotoninergiche centrali. Farmer (26) in uno studio-pilota su 10 soggetti documenta durante l'attacco un significativo declino dell'efficienza cognitiva globale valutata mediante una batteria neuropsicologica computerizzata ed un pronto recupero dopo assunzione di sumatriptan per via sistemica. Un miglioramento dei deficit cognitivi rilevati durante l'attacco (deficit dell'attenzione, della concentrazione e della memoria di lavoro) viene confermato dagli stessi autori in un successivo studio clinico controllato su 28 pazienti utilizzando lo stesso farmaco assunto per spray nasale (27).

Un interessante approccio psicofisiologico è stato utilizzato da Wang et al (28) in 20 soggetti con emicrania senza aura fuori dall'attacco; le funzioni attentive sono state studiate mediante i potenziali evento-correlate usando il paradigma odd-ball. I soggetti mostravano rispetto ai controlli un livello di "arousal" più elevato, ma un'attenzione più superficiale, ed avevano maggiori difficoltà nell'adattare il proprio livello attentivo per eseguire un compito nel modo migliore. Anche questo studio sembra dunque suggerire un interessamento delle aree prefrontali.

Ancora deficit a carico della memoria verbale e visiva sono riportati da Messa e coll. (29) in una popolazione di 25 soggetti con emicrania senza aura. Lo studio di Le Pira e coll. (30) si differenzia dagli altri per l'utilizzo di un'estesa e specifica batteria neuropsicologica in grado di fornire differenze qualitative nelle prestazioni. Sono stati studiati 30 soggetti emicranici con e senza aura; entrambi i gruppi hanno ottenuto punteggi peggiori dei controlli nei compiti di memoria visuo-spaziale, mentre solo i pazienti con emicrania senza aura hanno mostrato un deficit significativo a carico della memoria verbale. Le difficoltà mnesiche, sia nei compiti visuo-spaziali che verbali, potrebbero derivare da un meccanismo di recupero deficitario: i buoni risultati nei compiti di riconoscimento sembrano far propendere per questa interpretazione. Gli autori ipotizzano inoltre che tali disturbi possano essere correlati ad un deficit a carico di aspetti strategici ed organizzativi del processo di apprendimento; anche in questo caso viene suggerita una possibile disfunzione delle aree prefrontali. In un successivo lavoro (31) gli stessi autori hanno studiato 21 soggetti emicranici con aura e 24 senza aura e correlato i risultati neuropsicologici con la frequenza degli attacchi ed il lato del dolore. Non è stata rilevata nessuna associazione fra disturbi neuropsicologici e frequenza delle crisi, mentre i soggetti con dolore localizzato a destra presentavano una prestazione peggiore in compiti visuo-spaziali, suggerendo quindi un prevalente interessamento dell'emisfero destro. Calandre e coll. (5) hanno valutato in 60 soggetti con emicrania senza aura l'eventuale influenza sulle funzioni cognitive di variabili cliniche, quali durata della malattia, severità e frequenza degli attacchi, e psicologiche quali i livelli di ansia. Disturbi di memoria ed attenzione e riduzione della velocità di processamento delle informazioni sono stati osservati tra i soggettive presentavano una maggiore frequenza degli attacchi ed in quelli con una storia più lunga di emicrania. Anche i livelli di ansia erano maggiori rispetto ai controlli ed erano correlati con la frequenza degli attacchi, ma non con la performance cognitiva. Circa il 43% dei soggetti con emicrania presentavano riduzione del flusso cerebrale ed in questi si evidenziava una più bassa prestazione a test di memoria sia verbale sia visiva.

Waldie e coll. (32) criticano gli studi della letteratura dal punto di vista metodologico e ipotizzano che, se i deficit cognitivi nell'emicrania dipendessero dall'effetto cumulativo degli attacchi ripetuti dovrebbero comparire in età avanzata ed essere più gravi in quei soggetti nei quali l'emicrania è comparsa in età infantile; all'opposto, la presenza di disturbi cognitivi specifici già in età precoce potrebbe suggerire che l'emicrania è associata con difetti dello sviluppo neuronale in utero o durante l'infanzia, ipotesi questa già avanzata da Geschwind (33). Hanno quindi studiato longitudinalmente una coorte alla nascita, la presenza di cefalea (emicrania piuttosto che cefalea tensiva) è stata stabilita all'età di 26 anni. I soggetti con emicrania riportavano una prestazione significativamente più scadente in prove di memoria verbale rispetto ai soggetti con cefalea tensiva ed ai controlli, confermando quindi la seconda ipotesi.

Sgaramella et al (34) hanno studiato la memoria prospettica in 10 soggetti con emicrania senza aura; i deficit rilevati sembrano dipendere da un deficit dei meccanismi di controllo esecutivo piuttosto che da un disturbo mnesico a conferma nuovamente di un possibile interessamento delle strutture frontali.

Disturbi della memoria topografica e procedurale e prosopoagnosia, sintomi che suggeriscono quindi una disfunzione dell'emisfero destro, sono stati segnalati da Martin et al. (35) in una paziente durante l'aura emicranica. Gli autori sottolineano l'atipicità del riscontro, in quanto risultano essere assai più frequenti deficit cognitivi a carico della sfera linguistica e quindi interessanti l'emisfero sinistro.

ASSENZA DI DEFICIT COGNITIVI

Nell'analisi della relazione tra performance cognitiva ed emicrania, in letteratura, a fronte di una serie di studi - quali quelli sopra citati - che evidenziano la presenza di deficit cognitivi in soggetti emicranici, esiste una più esigua porzione di lavori che documentano invece una completa assenza di difficoltà cognitive. Risale al 1987 il lavoro di Sinforiani e coll. (36) che hanno sottoposto individui emicranici con e senza aura ad una batteria neuropsicologica che indagava funzioni

mnesiche ed abilità logico-esecutive oltre che a prove tachistoscopiche per analizzare il funzionamento interemisferico: nessuna differenza significativa è emersa tra pazienti e gruppi di controllo in nessuna delle prove somministrate. Questo ha permesso agli autori di concludere che nei periodi intercritici, non è presente alcuna evidenza di alterazioni nel funzionamento corticale. In uno studio successivo (37) gli stessi autori hanno considerato solo pazienti con emicrania con aura e sintomi prodromici costantemente unilaterali, valutando l'attenzione visiva secondo il paradigma di Posner sia nella fase intercritica che critica. I risultati confermano l'assenza di deficit cognitivi nei periodi liberi da attacchi; nella fase acuta i soggetti con prodromi interessanti l'emisfero destro non differivano dai controlli e dai soggetti emicranici nella fase intercritica, mentre i pazienti con i prodromi interessanti l'emisfero sinistro non mostravano l'effetto di facilitazione previsto dalla condizione sperimentale somministrata, suggerendo quindi un ruolo dell'emisfero sinistro nel direzionamento dell'attenzione divisa.

Leijdekkers (38) non trova differenze nella performance cognitiva tra le pazienti, tutte di sesso femminile, con emicrania con e senza aura ed i soggetti di controllo in diversi domini cognitivi: tempi di reazione, velocità, abilità psicomotorie, apprendimento e memoria. All'interno del gruppo delle pazienti non è stata inoltre trovata alcuna correlazione significativa tra la lunghezza della storia di malattia e la presenza di deficit cognitivi, dato che farebbe escludere l'ipotesi di un effetto cumulativo di ripetuti attacchi. Al contrario, si sono evidenziate differenze significative tra controlli e pazienti in relazione alle misure basate su self-report: le pazienti riportavano più alti livelli di ansia di stato e di tratto, una sensazione di ansia più inabilitante, stato depressivo e minor vigore. La correzione statistica di queste differenze tuttavia, non ha condotto a differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda la performance cognitiva.

Sembra confermare l'assenza di correlazione tra durata di malattia e funzionamento cognitivo, anche lo studio di Bell e coll. (39) condotto su soggetti emicranici con e senza aura, individui con dolore cronico e soggetti con lesioni traumatiche di lieve entità. L'analisi statistica dei risultati ottenuti in tutti e tre i domini cognitivi indagati (efficienza cognitiva, memoria e abilità visuo-percettive) ha mostrato come i profili cognitivi dei pazienti emicranici siano paragonabili a quelli dei pazienti con dolore cronico e comunque entro i valori normativi di riferimento, oltre che essere significativamente migliori rispetto a quelli dei soggetti con lesioni traumatiche. Questo rilievo supporterebbe l'ipotesi che qualsiasi lieve disturbo cognitivo identificato nei pazienti emicranici sia probabilmente comune ai pazienti con dolore cronico in generale e che non possa essere pertanto attribuito ad un danno cumulativo del SNC dovuto all'emicrania.

Jelicic e coll. (40) hanno testato l'ipotesi che l'emicrania conduca a deficit cognitivi nell'età anziana, conducendo un ampio studio longitudinale di popolazione che coinvolgeva individui appartenenti a 12 classi di età (dai 25±1 agli 80±1 anni); sono stati esaminati due aspetti del funzionamento cognitivo: la velocità di elaborazione delle informazioni e la memoria. I risultati suggeriscono che nella popolazione generale l'emicrania non influenza significativamente il funzionamento cognitivo né in giovani adulti né in individui di mezza età o più anziani. Un altro vasto studio di popolazione è quello che ha sviluppato Gaist (41) su gemelli danesi di mezza età sofferenti di emicrania con o senza aura: i punteggi ai test cognitivi di fluenza, span di cifre, rievocazione differita di parole e digit symbol – prove che peraltro sembrano essere particolarmente sensibili anche a deficit di lieve entità - vengono confrontati tra i pazienti ed i soggetti di controllo senza che emerga alcuna differenza significativa. Una storia di emicrania non sembra quindi associata a deficit cognitivi in soggetti di mezza età.

Un recente studio conferma i dati finora esposti: Pearson e coll. (42) hanno esaminato alcuni aspetti del funzionamento cognitivo in pazienti emicranici con e senza aura con una lunga storia di malattia: sono stati testati quattro domini cognitivi: problem-solving verbale/aritmetico, problem-solving spaziale, velocità di processamento dell'informazione e vocabolario. I risultati non mostrano alcuna differenza significativa tra pazienti emicranici (con e senza aura) rispetto al gruppo di controllo in nessuno dei 4 test cognitivi usati. Gli autori ritengono pertanto di poter concludere che una lunga storia di emicrania non compromette i punteggi ai test usati; non escludono tuttavia che

un tipo di elaborazione cognitiva primaria, in modo particolare di tipo visivo, possa essere più vulnerabile in soggetti che soffrono di emicrania. A tal proposito è interessante il lavoro di Wray e coll (43) che confrontano soggetti emicranici con aura, testati nella fase intercritica, e gruppo di controllo in 4 prove computerizzate di tipo visivo: due che richiedono un'elaborazione visiva "low-level", primaria, (orientamento linee e ordine temporale) e due che necessitano invece di un'elaborazione più profonda, "high level" (denominazione di figure e priming). I pazienti emicranici sono più veloci nei primi due compiti (elaborazione visiva "low-level") rispetto ai controlli: questo vantaggio nei tempi di risposta porta una conferma psicofisica alla loro presunta maggior sensibilità agli stimoli visivi. I compiti che invece richiedono un'elaborazione "high-level", che implicano l'utilizzo di informazioni precedentemente immagazzinate, non distinguono tra pazienti e controlli. Questi risultati suggeriscono che i pazienti emicranici siano migliori nell'elaborazione primaria, in cui i segnali alla corteccia visiva (area V1) sono elaborati più rapidamente, ma che questa ipersensibilità non si trasferisca ai successivi stadi dell'elaborazione (oltre V1 fino alla corteccia parietale superiore e temporale inferiore), come evidenziato dall'assenza di un vantaggio nei tempi di reazione ai secondi due compiti. Gli autori escludono l'ipotesi che questi dati possano dipendere da farmaci comunemente assunti come profilassi, in quanto i soggetti non assumevano terapia da 2 mesi. Anche l'ipotesi che l'ischemia, che si verifica a livello corticale, in particolare nell'emicrania con aura, come conseguenza del ridotto flusso, possa portare attacco dopo attacco a lesioni ischemiche corticali e quindi a danno funzionale viene scartata perché non è stata trovata alcuna correlazione fra durata della malattia e rilievi visivi. Gli autori formulano infine un'altra ipotesi suggerendo che la rapidità nell'elaborazione primaria rifletta un disordine intrinseco ereditario del sistema visivo inteso come una soglia anormale ad una varietà di stimoli. Palmer e coll pochi anni dopo (44) replicano lo studio di Wray sottoponendo agli stessi test visivi tre gruppi di soggetti (emicranici con aura, senza aura e controlli) chiedendosi se l'ipereccitabilità corticale sia un risultato dei meccanismi coinvolti nel fenomeno dell'aura – e quindi presente solo nei pazienti con aura - oppure se sia parte integrante della patofisiologia dell'emicrania – e quindi il vantaggio nei tempi di reazione dovrebbe essere presente in tutti i pazienti emicranici rispetto ai controlli. Questo studio non trova differenze nei tempi di risposta né nelle percentuali di errori tra pazienti emicranici, con e senza aura, e controlli, sia nei compiti di elaborazione primaria che secondaria. Nel tentativo di spiegare i differenti risultati rispetto allo studio di Wray, Palmer avanza critiche di ordine metodologico (ad esempio sulle modalità di misurazione dei tempi di reazione e sull'analisi delle differenti risposte) e suggerisce l'ipotesi che il vantaggio osservato nei pazienti emicranici dipenda in realtà da una mancanza di controllo inibitorio nella corteccia visiva primaria come già osservato da altri autori (17-18, 45).

NOTE CONCLUSIVE

I dati forniti dalla letteratura su emicrania e disturbi cognitivi sopra riportati non sono univoci e non permettono pertanto di trarre conclusioni definitive. Certamente, un confronto fra i vari studi non è facile per la grande variabilità esistente e riguardante molteplici aspetti: numerosità del campione, criteri di selezione e composizione della popolazione (con particolare riferimento ad età, sesso, scolarità), durata e severità della malattia, strumenti neuropsicologici utilizzati, disegno sperimentale. Il numero di soggetti arruolati nei singoli studi non è molto elevato ed in generale quanto più numeroso è il campione tanto più grossolane sono le metodiche neuropsicologiche utilizzate. Ancora, le modalità di selezione della popolazione (soggetti afferenti a Centri specialistici oppure reclutati fra la popolazione generale) possono giocare un ruolo importante e far sì che il campione selezionato non sia rappresentativo. Gli studi in letteratura sono poi per lo più di tipo trasversale, sono scarsamente rappresentati studi longitudinali ed in generale l'età media dei soggetti è bassa; per tali motivi è difficile riuscire ad individuare un eventuale effetto cumulativo dell'emicrania sul funzionamento cognitivo. Inoltre, non sempre sono stati selezionati gruppi di controllo o comunque questi possono essere non perfettamente adeguati al campione di pazienti. La

caratterizzazione clinica dei soggetti emicranici è talora lacunosa per quanto riguarda sia parametri riguardanti la storia di cefalea (durata della malattia, frequenza e gravità degli attacchi, fenomeni concomitanti, uso di farmaci e tipologia degli stessi) sia dati anamnestici extra-emicrania e fattori di comorbidità. Più in generale poi, la grande variabilità presente nei soggetti cefalalgici potrebbe già di per sé non permettere di identificare la presenza di differenze fra gruppi.

Da un punto di vista strettamente numerico sembrerebbe potersi individuare una maggior quantità di studi a favore della presenza di deficit cognitivi; il recente studio di Gaist et al (41) sia per la numerosità del campione (1393 partecipanti) sia per la forza del disegno longitudinale porta tuttavia un contributo assai robusto alla tesi opposta, anche se la valutazione neuropsicologica non è stata particolarmente estesa ed approfondita, proprio in considerazione dell'elevato numero di soggetti studiati. D'altra parte, va segnalato come fra gli studi che hanno rilevato disturbi cognitivi esiste una discreta uniformità sulla tipologia del deficit, individuato come un prevalente interessamento delle funzioni esecutive e dei meccanismi di controllo attentivo e di processamento delle informazioni. Questi dati ben si correlano con quelli delle ricerche psicofisiologiche (11-12, 28, 46) e rimandano ad una disfunzione a livello corticale verosimilmente mediata da deficit neurotrasmettitoriali. La situazione è quindi tuttora aperta. Recentemente O'Bryant e coll. (47), pur sottolineando la mancanza di dati definitivi, suggeriscono la possibilità che deficit modesti, eventualmente anche subclinici, possano essere comunque presenti nei pazienti emicranici sia durante che fuori dall'attacco. L'editoriale su *Neurology* (48) a commento della ricerca di Gaist ribadisce che l'assenza di una compromissione cognitiva diffusa non esclude la possibilità di deficit in domini cognitivi specifici ed eventualmente in sottogruppi di pazienti. I soggetti con emicrania con aura sembrano in ogni modo presentare una maggiore compromissione cognitiva rispetto a quelli con emicrania senza aura, mentre non appare confermato il possibile effetto cumulativo di ripetuti attacchi di cefalea; pochi lavori tuttavia hanno preso in considerazione questo parametro, per la valutazione del quale sarebbe indicato un disegno di tipo longitudinale. Dai pochi studi che hanno esaminato altre forme di cefalea non emicraniche (cefalea tensiva e cefalea a grappolo) sembrerebbe inoltre evidenziarsi che deficit neuropsicologici siano rilevabili nella sola emicrania, a conferma quindi di una sostanziale differenza in termini fisiopatogenetici.

Anche se questo argomento esula dall'obiettivo della nostra ricerca, va inoltre ricordato che i soggetti con emicrania presentano frequentemente elevati livelli di ansia, depressione, lamentazioni somatiche. Dagli studi esaminati (5, 20, 38), che hanno valutato la possibile correlazione fra questi disturbi ed i deficit cognitivi, sia pure utilizzando strumenti fra loro differenti, non si sono evidenziati riscontri positivi.

E' opportuno infine menzionare altri due tipi di cefalea con le caratteristiche dell'emicrania, che si accompagnano a deficit neurologici, causati da ben note mutazioni genetiche, e cioè l'emicrania emiplegica familiare e la CADASIL. Quest'ultima è caratterizzata dalla comparsa di una demenza progressiva, nell'emicrania emiplegica familiare possono essere presenti deficit cognitivi (49-50). Poiché la stessa cefalea emicranica riconosce una grande variabilità in termini genetici e di interferenze ambientali, le sindromi sopra citate potrebbero essere considerate i punti estremi di uno spettro di manifestazioni cliniche, aventi in comune il sintomo emicrania, caratterizzate da una differente espressione ed associazione di fattori genetici ed ambientali.

Per il futuro sono quindi necessari ulteriori studi che dovranno però basarsi su ben precisi presupposti: migliore conoscenza delle basi pato-fisiologiche dell'emicrania, differenti disegni sperimentali preferibilmente di tipo longitudinale, individuazione di categorie ben caratterizzate di pazienti in base a criteri clinici ed eziopatogenetici, valutazione di specifici domini cognitivi. In particolare, è necessaria una più accurata selezione dei pazienti in relazione non solo alla diagnosi, ma anche ai fenomeni dell'attacco ed alla comorbidità; ancora, soprattutto per i soggetti con emicrania con aura, è importante acquisire altri elementi utili a selezionare la casistica, quali RMN morfometrica ed eventuale studio del circolo cerebrale sia arterioso sia venoso. Accanto ai correlati di tipo morfologico, ci sembra inoltre imprescindibile un correlato funzionale di tipo neurofisiologico, in grado di fornire elementi che possano caratterizzare la risposta agli stimoli

sensoriali, lo stato dei processi di adattamento (abituazione), la suscettibilità all'interferenza. Non a caso infatti gli emicranici, sul piano dello stile cognitivo, sembrano veloci, ma "superficiali" ed in difficoltà a mantenere l'attenzione sostenuta, dato questo già rilevato in più studi (17-18, 43, 45). Per quanto riguarda poi in particolare la valutazione neuropsicologica, dalla letteratura emergono indicazioni sull'opportunità di un'indagine focalizzata su specifici domini cognitivi anziché una valutazione anche più estesa, ma non adeguatamente approfondita. Dal momento che i disturbi visivi sono di frequente riscontrati nell'aura emicranica e che la maggior parte delle lesioni negli studi in Risonanza sono state riscontrate nelle regioni cerebrali posteriori, appare importante un'indagine neuropsicologica mirata in particolare sui processi visuo-percettivi. Al di là dei dati presenti in letteratura, ci sembra in ogni caso indubbio che l'emicrania, con e senza aura, possa rappresentare un modello interessante per lo studio del funzionamento di alcuni processi cognitivi. Punti di contatto ed analogie sotto differenti profili (epidemiologico, neurofisiologico, comorbidità) con altre condizioni patologiche, quali ad esempio l'epilessia e l'ipertensione arteriosa, possono offrire per il futuro ulteriori spunti speculativi e di ricerca.

Bibliografia

1. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447-461
2. Hungerford GD, Boulay GH, Zilka KL. Computerized axial tomography in patients with severe migraine: a preliminary report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 990-994
3. De Benedittis G, Ferrari Da Passano C, Granata G, Lorenzetti A. CBF changes during headache-free periods and spontaneously/induced attacks in migraine with and without aura: a TCD and SPECT comparison study. *J Neurosurg Sci* 1999; 43: 141-146
4. Facco E, Munari M, Baratto F, Behr AU, Dal Palu A, Cesaro S et al. Regional cerebral blood flow (rCBF) in migraine during the interictal period: different rCBF patterns in patients with and without aura. *Cephalalgia* 1996; 16: 161-168
5. Calandre EP, Bembibre J, Amedo ML, Becera D. Cognitive disturbances and regional blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestations of the illness *Cephalalgia* 2002;22:291-302
6. Swartz RH, Zern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004;61: 1366-1368
7. Kruit MC, Launer LJ, van Buchem MA, Terwindt GM, Ferrari MD. MRI findings in migraine. *Rev Neurol* 2005; 161: 661-665
8. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke* 2006
9. Tzourio C, Kittner SJ, Bousser MG, Alperovitch A. Migraine and stroke in young women. *Cephalalgia* 2000; 20: 190-199
10. Welch KMA. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003; 61, suppl 4: 52-58
11. Puca FM, de Tommaso M. The psychophysiological evidence in migraine supports a biobehavioral approach. *J Headache Pain* 2001; 2: 53-56
12. Bramanti P, Grugno R, Vitetta A, Di Bella P, Muscarà N, Nappi G. Migraine with and without aura: electrophysiological and functional neuroimaging evidence. *Funct Neurol* 2005; 20: 29-32
13. Aurora SK. Exciting excitable brains: an update on migraine pathophysiology. *J Headache Pain* 2003; 4: 7-12
14. Klee A, Willinger R. Disturbances of visual perception in migraine. Review of the literature and report on eight cases. *Acta Neurol Scand* 1966; 42:400-414
15. Schuchman H, Thetford WN. A comparison of personality traits in ulcerative colitis and migraine patients. *J Abnorm Psychol* 1970; 76: 443-453
16. Hooker WD, Raskin NH. Neuropsychological alterations in classic and common migraine. *Arch Neurol* 1986; 43: 709-712
17. Coleston DM, Chronicle E, Ruddock KH, Kennard C. Precortical dysfunction of spatial and temporal visual processing in migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1208-1211
18. Chronicle EP, Wilkins AJ, Coleston DM. Thresholds for detection of a target against background grating suggest

- visual dysfunction in migraine with aura but not migraine without aura. *Cephalalgia* 1995; 15: 117-122
19. Chronicle EP, Mulleners W. Might migraine damage the brain? *Cephalalgia* 1994; 14: 415-418
 20. Zeitlin C, Oddy M. Cognitive impairment in patients with severe migraine. *Br Med J Clin Psychol* 1984;23: 27-346
 21. Ardila A, Sanchez E. Neuropsychologic symptoms in the migraine syndrome. *Cephalalgia* 1988; 8:67-70
 22. Blau JN. Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia* 1991; 11: 229-231
 23. Black LK, Horn GJ, Miller DW, Logue PE. Migraine headache disorder and cognitive abilities. *Headache* 1997; 37: 201-302
 24. Mulder EJCM, Linssen WHJP, Passchier J, Oriebeke JF, de Geus EJC. Interictal and postictal cognitive changes in migraine. *Cephalalgia* 1999; 79: 557-565
 25. Meyer JS, Thomby J, Crawford K, Gauch GM. Reversible cognitive decline accompanies migraine and cluster headaches. *Headache* 2000; 40: 638- 646
 26. Farmer K, Cady R, Bleiberg J, Reeves D. A pilot study to measure cognitive efficiency during migraine. *Headache* 2000; 40: 657-661
 27. Farmer K, Cady R, Bleiberg J, Reeves D, Putnam G, O'Quinn S, Batenhorst A. Sumatriptan nasal spray and cognitive function during migraine: results of an open-label study. *Headache* 2001; 41: 377-384
 28. Wang W, Schoenen J, Timsit-Berthier M. Cognitive functions in migraine without aura between attacks: a psychophysiological approach using the "oddball" paradigm. *Neurophysiol Clin* 1995; 25: 3-11
 29. Messa G, Libro G, Guido M, Granella F, Puca F. Emicrania senza aura e memoria. *Confinia Cephalalgica* 1996; 2:61-54
 30. Le Pira F, Zappalà G, Giuffrida S, Lo Bartolo ML, Reggio E, Morana R, Lanaia F. Memory disturbances in migraine with and without aura: a strategy problem? *Cephalalgia* 2000; 20: 475-478
 31. Le Pira F, Lanaia F, Zappalà G, Morana R, Panetta MR, Reggio E, Reggio A. Relationship between clinical variables and cognitive performances in migraineurs with and without aura. *Funct Neurol* 2004; 19: 101-105
 32. Waldie KE, Hausmann M, Milne BJ, Poulton R. Migraine and cognitive function. A life-course study. *Neurology* 2002; 59: 904-908
 33. Geschwind N, Behan P. Left-handedness. Associations with immune disease, migraine and developmental learning disorder. *Proc Nat Acad Sci* 1982; 79: 5097-5100
 34. Sgaramella T.M., Segat A., Toso V., Perini F. Memory for future actions in patients suffering from migraine. *Cephalalgia* 2002; 22:581-613
 35. Martins IP, Cuhna e Sà M. Loss of topographic memory and prosopagnosia during migraine aura. *Cephalalgia* 1999; 19:841-3
 36. Sinforiani E, Farina S, Mancuso A, Manzoni GC, Bono G, Mazzucchi A. Analysis of higher nervous functions in migraine and cluster headache. *Funct Neurol* 1987; 2: 69-77
 37. Sinforiani E, Zinelli P, Faglia L, Granella F, Mauri M, Manzoni GC, Turla M, Mazzucchi A. Lateralization of visual attention in patients with classic migraine and unilateral prodroms. *Funct Neurol* 1989; 4: 247-252
 38. Leijdekkens LA, Passchier J, Goudswaard P, Menges LJ, Orlebeke JF. Migraine patients cognitively impaired? *Headache* 1990; 30: 352-358
 39. Bell BD, Primeau M, Sweet JJ, Lofland KR. Neuropsychological functioning in migraine headache, nonheadache chronic pain and mild traumatic brain injury patients. *Arch Clin Neuropsychol* 1999; 14:389-399
 40. Jelicic M, van Bostel MPJ, Houx PJ, Jolles J. Does migraine headache affect cognitive function in the elderly? Report from Maastricht Aging Study (MAAS). *Headache* 2000; 40: 715-719
 41. Gaist D, Pedersen L, Madsen C, Tsiropoulos I, Bak S, Sindrup S, McGue M, Rasmussen BK, Christensen K. Long-term effects of migraine on cognitive functions. A population-based study of Danish twins. *Neurology* 2005; 64: 600-607
 42. Pearson AJ, Chronicle EP, Maylor EA, Bruce Lam. Cognitive function is not impaired in people with a long history of migraine: a blinded study. *Cephalalgia* 2006; 26: 74-80
 43. Wray SH, Mijovic-Prelec D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain* 1995; 118: 25-35
 44. Palmer JE, Chronicle EP. Cognitive processing in migraine: a failure to find facilitation in patients with aura. *Cephalalgia* 1998; 18: 125-132
 45. Schoenen J, Wang W, Albert A, Delwaide PJ. Potentiation instead of habituation characterized visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur J Neurol* 1995; 2:115-122
 46. Siniatchkin M, Kropp P, Gerber WD. What kind of habituation is impaired in migraine patients? *Cephalalgia* 2003; 23: 511-518
 47. O'Bryant SE, Marcus DA, Rains JC, Penzien DB. Neuropsychology of migraine: present status and future directions. *Exper Res Neurother* 2005; 5: 363-370

48. Elkind MSV, Scher AI. Migraine and cognitive function. Some reassuring news. *Neurology* 2005; 64: 590-591
49. Marchioni E, Galimberti CA, Soragna D, Ferrandi D, Maurelli M, Ratti MT, Bo P, Montalbetti L, Albergati A, Savoldi F. Familial hemiplegic migraine versus migraine with prolonged aura: an uncertain diagnosis in a family report. *Neurology* 1995; 45: 33-37
50. Roccella M. Neuropsychologic phenotypes in familial hemiplegic migraine. *J Headache Pain* 2003; 4: 31-36



Emicrania e disturbi cognitivi: una revisione della letteratura

Elena Sinforiani, Chiara Zucchella

Laboratorio di Neuropsicologia, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

A tutt'oggi i dati in letteratura su emicrania, con e senza aura, e presenza di disturbi delle funzioni cognitive non sono univoci e non è pertanto possibile trarre conclusioni definitive. Certamente, un confronto fra i vari studi non è facile per la grande variabilità che riguarda molteplici aspetti (numerosità del campione, criteri di selezione e composizione della popolazione, durata e severità della malattia, strumenti neuropsicologici utilizzati, disegno sperimentale). Allo stato attuale, pur in assenza di una compromissione diffusa, non si può escludere la possibilità di deficit in domini cognitivi specifici ed eventualmente in sottogruppi di pazienti. Sono quindi necessari ulteriori studi, basati su ben precisi presupposti (migliore conoscenza delle basi fisiopatologiche dell'emicrania, disegni sperimentali preferibilmente di tipo longitudinale, individuazione di categorie specifiche di pazienti, valutazione di specifici domini cognitivi); appare in particolare importante un'indagine neuropsicologica mirata sui processi visuo-percettivi.

Parole chiave: deficit cognitivi, emicrania con aura, emicrania senza aura, test neuropsicologici

INTRODUZIONE

Gli studi in letteratura che hanno indagato le funzioni cognitive in soggetti affetti da emicrania non sono molto numerosi, anche se i primi lavori risalgono ormai alla fine degli anni '60. L'interesse a questo capitolo era stato inizialmente suscitato dal rilievo di una riduzione focale del flusso cerebrale durante l'attacco emicranico (1) e dal contemporaneo frequente riscontro alla TC encefalo di lesioni ischemiche nei soggetti con emicrania con aura (2). Il dato di una ridotta perfusione regionale è stato confermato da ricerche più recenti con SPECT e PET (3-5), anche se lo scarso numero di lavori non permette di stabilire con certezza una relazione tra riduzione del flusso e deficit cognitivo. D'altra parte, studi in Risonanza Magnetica hanno evidenziato nei soggetti con emicrania la presenza di alterazioni apparentemente asintomatiche nella sostanza bianca sottocorticale (6); ancora, i soggetti con emicrania, ed in particolare con emicrania con aura, sembrano manifestare un'aumentata prevalenza di lesioni ischemiche asintomatiche soprattutto sottotentoriali (cervelletto e ponte) (7-8). I pazienti che presentano emicrania con aura sarebbero inoltre maggiormente a rischio di stroke rispetto alla popolazione non emicranica (9). Il

rischio sembra essere più elevato nelle donne al di sotto dei 45 anni ed in particolare in quelle che fumano ed assumono contraccettivi orali, mentre oltre i 45 anni rivestono maggiore importanza altri fattori di rischio per la malattia cerebrovascolare. Le relazioni fra emicrania e ictus ischemico sono comunque complessi e sono necessari ulteriori studi per dare una più precisa risposta, soprattutto in chiave terapeutico.

Anche se la patogenesi dell'emicrania non è ancora stata completamente chiarita, tuttavia numerose sono ormai le evidenze che alla base di tale disturbo esiste una primaria disfunzione del Sistema Nervoso Centrale; i fenomeni vascolari si collocherebbero quindi in una cascata di eventi che riconosce nella ipereccitabilità neuronale presente negli emicranici nella fase intercritica la condizione predisponente all'attacco (10-13). E' evidente come tali rilievi offrano interessanti spunti speculativi allo studio delle relazioni fra emicrania e funzioni cognitive.

D'altra parte va ricordato come gli stessi soggetti emicranici lamentino spesso disturbi mnesici, difficoltà di attenzione e concentrazione, stanchezza generalizzata non solo nella fase immediatamente post-critica, ma anche nella fase intercritica ed in assenza di altri possibili fattori cui attribuire tali sintomi.

Riportiamo qui di seguito una revisione della letteratura; i diversi contributi verranno presentati differenziandoli sulla base dei risultati ottenuti e prendendo in considerazione il tipo di studio, i metodi usati, la numerosità del campione, l'eventuale utilizzo di altre metodiche di indagine.

PRESENZA DI DEFICIT COGNITIVI

I primi studi reperibili in letteratura che riportano la presenza di deficit cognitivi nell'emicrania si sono focalizzati prevalentemente su soggetti affetti da emicrania con aura. Alterazioni cognitive di modesta entità a carico delle capacità di ragionamento astratto e della memoria verbale sono stati rilevati da Klee e Willanger già nel 1966 (14) in circa tre/quarti di una popolazione di soggetti con emicrania con aura e correlati con la severità ingravescente degli attacchi. Ancora, una ridotta prestazione in misure di attenzione e memoria immediata è riportata da Schuchman e Thetford (15) sempre in pazienti con emicrania con aura.

Negli studi successivi a partire dagli anni '80 vengono utilizzate batterie neuropsicologiche assai più allargate. Hooker e Raskin nel 1986 (16) studiano 16 soggetti con emicrania con aura e 13 con emicrania senza aura impiegando una batteria di test cognitivi molto estesa, la cui somministrazione richiedeva circa 3 ore: in entrambi i gruppi vengono evidenziati rispetto ai controlli deficit neuropsicologici interessanti diversi domini cognitivi (ridotta velocità e destrezza motoria, difficoltà di apprendimento, errori disfasici, peggior rievocazione differita di materiale semantico, minor abilità nel discriminare forme ed analizzare relazioni spaziali). I soggetti con emicrania con aura sembrano tuttavia essere più compromessi da un punto di vista quantitativo, ma non qualitativo, rispetto a quelli con emicrania comune e questo dato viene interpretato alla luce di una maggior riduzione nei primi del flusso cerebrale. Gli autori sottolineano inoltre l'effetto peggiorativo sulle prestazioni cognitive di farmaci quali ergotamina e propanololo. Una prevalenza di deficit cognitivi (a carico di memoria, attenzione, "information processing") nei soggetti con emicrania con aura rispetto a quelli con emicrania senza aura viene successivamente riportata anche da altri autori (17-20); Zeitlin e Oddy (20) rilevano contemporaneamente anche elevati livelli di ansia, che però non sembrano giustificare i deficit cognitivi.

Alcuni studi hanno quindi preso in considerazione non solo la fase intercritica, ma anche quella critica. Ardila e Sanchez (21) sottolineano come deficit neuropsicologici possano accompagnarsi agli altri disturbi (scotomi, deficit visivi e campimetrici, disturbi sensitivi e motori) presenti comunemente durante l'aura e possano persistere anche al di fuori dell'attacco. Blau (22) ha somministrato a 40 pazienti emicranici con e senza aura un questionario indagando quali disturbi persistessero dopo l'attacco e per quanto tempo; difficoltà di memoria e di concentrazione, stanchezza generalizzata, umore depresso venivano riferiti dalla totalità dei soggetti ed interpretati dall'autore come indice di disfunzione cerebrale diffusa, eventualmente mediata da un deficit neurotrasmettitoriale o da disturbi metabolici. Anche nel lavoro di Black e coll (23) i pazienti

riferivano tramite intervista transitori disturbi dell'attenzione sostenuta e immediata, che perduravano dopo la crisi emicranica. Mulder et al. (24) hanno valutato 30 soggetti emicranici con e senza aura secondo un disegno di studio molto complesso sia nella fase intercritica sia a breve distanza da un attacco per rispondere ad un duplice quesito: se i soggetti emicranici presentassero deficit cognitivi nella fase libera e se deficit cognitivi transitori fossero presenti nella fase post-critica e l'eventuale compromissione fosse da mettere in relazione con la durata e la severità della crisi immediatamente precedente. Durante i periodi liberi dagli attacchi, i pazienti con emicrania senza aura svolgevano i test cognitivi alla stessa velocità dei soggetti di controllo; la velocità cognitiva era tuttavia minore negli emicranici con aura in quei test che richiedono attenzione selettiva e sostenuta. Questi dati sembrerebbero suggerire una disfunzione a carico delle aree prefrontali. I deficit non erano però aggravati dal fatto che si fosse precedentemente verificato un attacco emicranico né dall'uso di farmaci o dalla severità della crisi. Meyer et al (25) hanno valutato in uno studio prospettico un'ampia popolazione (119 casi) di soggetti emicranici con e senza aura durante e al di fuori dell'attacco; gli strumenti neuropsicologici utilizzati, considerato la tipologia della ricerca, sono stati necessariamente grossolani. E' emerso un significativo calo della prestazione cognitiva globale, suggestivo per una disfunzione neuronale diffusa, che permaneva per oltre un'ora anche dopo la fine della crisi emicranica. La compromissione cognitiva è risultata essere maggiore nelle donne rispetto agli uomini, a conferma della maggiore suscettibilità del sesso femminile all'emicrania ed alle differenze nei livelli di estrogeni fra i due sessi. L'uso di farmaci agonisti della serotonina o il sonno avevano come effetto un rapido recupero di questi disturbi, il che fa ipotizzare un'alterazione delle vie serotoninergiche centrali.. Farmer (26) in uno studio-pilota su 10 soggetti documenta durante l'attacco un significativo declino dell'efficienza cognitiva globale valutata mediante una batteria neuropsicologica computerizzata ed un pronto recupero dopo assunzione di sumatriptan per via sistemica. Un miglioramento dei deficit cognitivi rilevati durante l'attacco (deficit dell'attenzione, della concentrazione e della memoria di lavoro) viene confermato dagli stessi autori in un successivo studio clinico controllato su 28 pazienti utilizzando lo stesso farmaco assunto per spray nasale (27).

Un interessante approccio psicofisiologico è stato utilizzato da Wang et al (28) in 20 soggetti con emicrania senza aura fuori dall'attacco; le funzioni attentive sono state studiate mediante i potenziali evento-correlate usando il paradigma odd-ball. I soggetti mostravano rispetto ai controlli un livello di "arousal" più elevato, ma un'attenzione più superficiale, ed avevano maggiori difficoltà nell'adattare il proprio livello attentivo per eseguire un compito nel modo migliore. Anche questo studio sembra dunque suggerire un interessamento delle aree prefrontali.

Ancora deficit a carico della memoria verbale e visiva sono riportati da Messa e coll. (29) in una popolazione di 25 soggetti con emicrania senza aura. Lo studio di Le Pira e coll. (30) si differenzia dagli altri per l'utilizzo di un'estesa e specifica batteria neuropsicologica in grado di fornire differenze qualitative nelle prestazioni. Sono stati studiati 30 soggetti emicranici con e senza aura; entrambi i gruppi hanno ottenuto punteggi peggiori dei controlli nei compiti di memoria visuo-spaziale, mentre solo i pazienti con emicrania senza aura hanno mostrato un deficit significativo a carico della memoria verbale. Le difficoltà mnesiche, sia nei compiti visuo-spaziali che verbali, potrebbero derivare da un meccanismo di recupero deficitario: i buoni risultati nei compiti di riconoscimento sembrano far propendere per questa interpretazione. Gli autori ipotizzano inoltre che tali disturbi possano essere correlati ad un deficit a carico di aspetti strategici ed organizzativi del processo di apprendimento; anche in questo caso viene suggerita una possibile disfunzione delle aree prefrontali. In un successivo lavoro (31) gli stessi autori hanno studiato 21 soggetti emicranici con aura e 24 senza aura e correlato i risultati neuropsicologici con la frequenza degli attacchi ed il lato del dolore. Non è stata rilevata nessuna associazione fra disturbi neuropsicologici e frequenza delle crisi, mentre i soggetti con dolore localizzato a destra presentavano una prestazione peggiore in compiti visuo-spaziali, suggerendo quindi un prevalente interessamento dell'emisfero destro. Calandre e coll. (5) hanno valutato in 60 soggetti con emicrania senza aura l'eventuale influenza sulle funzioni cognitive di variabili cliniche, quali durata della malattia, severità e frequenza degli

attacchi, e psicologiche quali i livelli di ansia. Disturbi di memoria ed attenzione e riduzione della velocità di processamento delle informazioni sono stati osservati tra i soggettive presentavano una maggiore frequenza degli attacchi ed in quelli con una storia più lunga di emicrania. Anche i livelli di ansia erano maggiori rispetto ai controlli ed erano correlati con la frequenza degli attacchi, ma non con la performance cognitiva. Circa il 43% dei soggetti con emicrania presentavano riduzione del flusso cerebrale ed in questi si evidenziava una più bassa prestazione a test di memoria sia verbale sia visiva.

Waldie e coll. (32) criticano gli studi della letteratura dal punto di vista metodologico e ipotizzano che, se i deficit cognitivi nell'emicrania dipendessero dall'effetto cumulativo degli attacchi ripetuti dovrebbero comparire in età avanzata ed essere più gravi in quei soggetti nei quali l'emicrania è comparsa in età infantile; all'opposto, la presenza di disturbi cognitivi specifici già in età precoce potrebbe suggerire che l'emicrania è associata con difetti dello sviluppo neuronale in utero o durante l'infanzia, ipotesi questa già avanzata da Geschwind (33). Hanno quindi studiato longitudinalmente una coorte alla nascita, la presenza di cefalea (emicrania piuttosto che cefalea tensiva) è stata stabilita all'età di 26 anni. I soggetti con emicrania riportavano una prestazione significativamente più scadente in prove di memoria verbale rispetto ai soggetti con cefalea tensiva ed ai controlli, confermando quindi la seconda ipotesi.

Sgaramella et al (34) hanno studiato la memoria prospettica in 10 soggetti con emicrania senza aura; i deficit rilevati sembrano dipendere da un deficit dei meccanismi di controllo esecutivo piuttosto che da un disturbo mnesico a conferma nuovamente di un possibile interessamento delle strutture frontali.

Disturbi della memoria topografica e procedurale e prosopoagnosia, sintomi che suggeriscono quindi una disfunzione dell'emisfero destro, sono stati segnalati da Martin et al. (35) in una paziente durante l'aura emicranica. Gli autori sottolineano l'atipicità del riscontro, in quanto risultano essere assai più frequenti deficit cognitivi a carico della sfera linguistica e quindi interessanti l'emisfero sinistro.

ASSENZA DI DEFICIT COGNITIVI

Nell'analisi della relazione tra performance cognitiva ed emicrania, in letteratura, a fronte di una serie di studi - quali quelli sopra citati - che evidenziano la presenza di deficit cognitivi in soggetti emicranici, esiste una più esigua porzione di lavori che documentano invece una completa assenza di difficoltà cognitive. Risale al 1987 il lavoro di Sinforiani e coll. (36) che hanno sottoposto individui emicranici con e senza aura ad una batteria neuropsicologica che indagava funzioni mnesiche ed abilità logico-esecutive oltre che a prove tachistoscopiche per analizzare il funzionamento interemisferico: nessuna differenza significativa è emersa tra pazienti e gruppi di controllo in nessuna delle prove somministrate. Questo ha permesso agli autori di concludere che nei periodi intercritici, non è presente alcuna evidenza di alterazioni nel funzionamento corticale. In uno studio successivo (37) gli stessi autori hanno considerato solo pazienti con emicrania con aura e sintomi prodromici costantemente unilaterali, valutando l'attenzione visiva secondo il paradigma di Posner sia nella fase intercritica che critica. I risultati confermano l'assenza di deficit cognitivi nei periodi liberi da attacchi; nella fase acuta i soggetti con prodromi interessanti l'emisfero destro non differivano dai controlli e dai soggetti emicranici nella fase intercritica, mentre i pazienti con i prodromi interessanti l'emisfero sinistro non mostravano l'effetto di facilitazione previsto dalla condizione sperimentale somministrata, suggerendo quindi un ruolo dell'emisfero sinistro nel direzionamento dell'attenzione divisa.

Leijdekkers (38) non trova differenze nella performance cognitiva tra le pazienti, tutte di sesso femminile, con emicrania con e senza aura ed i soggetti di controllo in diversi domini cognitivi: tempi di reazione, velocità, abilità psicomotorie, apprendimento e memoria. All'interno del gruppo delle pazienti non è stata inoltre trovata alcuna correlazione significativa tra la lunghezza della storia di malattia e la presenza di deficit cognitivi, dato che farebbe escludere l'ipotesi di un effetto cumulativo di ripetuti attacchi. Al contrario, si sono evidenziate differenze significative tra controlli

e pazienti in relazione alle misure basate su self-report: le pazienti riportavano più alti livelli di ansia di stato e di tratto, una sensazione di ansia più inabilitante, stato depressivo e minor vigore. La correzione statistica di queste differenze tuttavia, non ha condotto a differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda la performance cognitiva.

Sembra confermare l'assenza di correlazione tra durata di malattia e funzionamento cognitivo, anche lo studio di Bell e coll. (39) condotto su soggetti emicranici con e senza aura, individui con dolore cronico e soggetti con lesioni traumatiche di lieve entità. L'analisi statistica dei risultati ottenuti in tutti e tre i domini cognitivi indagati (efficienza cognitiva, memoria e abilità visuo-percettive) ha mostrato come i profili cognitivi dei pazienti emicranici siano paragonabili a quelli dei pazienti con dolore cronico e comunque entro i valori normativi di riferimento, oltre che essere significativamente migliori rispetto a quelli dei soggetti con lesioni traumatiche. Questo rilievo supporterebbe l'ipotesi che qualsiasi lieve disturbo cognitivo identificato nei pazienti emicranici sia probabilmente comune ai pazienti con dolore cronico in generale e che non possa essere pertanto attribuito ad un danno cumulativo del SNC dovuto all'emicrania.

Jelicic e coll. (40) hanno testato l'ipotesi che l'emicrania conduca a deficit cognitivi nell'età anziana, conducendo un ampio studio longitudinale di popolazione che coinvolgeva individui appartenenti a 12 classi di età (dai 25±1 agli 80±1 anni); sono stati esaminati due aspetti del funzionamento cognitivo: la velocità di elaborazione delle informazioni e la memoria. I risultati suggeriscono che nella popolazione generale l'emicrania non influenza significativamente il funzionamento cognitivo né in giovani adulti né in individui di mezza età o più anziani. Un altro vasto studio di popolazione è quello che ha sviluppato Gaist (41) su gemelli danesi di mezza età sofferenti di emicrania con o senza aura: i punteggi ai test cognitivi di fluenza, span di cifre, rievocazione differita di parole e digit symbol – prove che peraltro sembrano essere particolarmente sensibili anche a deficit di lieve entità - vengono confrontati tra i pazienti ed i soggetti di controllo senza che emerga alcuna differenza significativa. Una storia di emicrania non sembra quindi associata a deficit cognitivi in soggetti di mezza età.

Un recente studio conferma i dati finora esposti: Pearson e coll. (42) hanno esaminato alcuni aspetti del funzionamento cognitivo in pazienti emicranici con e senza aura con una lunga storia di malattia: sono stati testati quattro domini cognitivi: problem-solving verbale/aritmetico, problem-solving spaziale, velocità di processamento dell'informazione e vocabolario. I risultati non mostrano alcuna differenza significativa tra pazienti emicranici (con e senza aura) rispetto al gruppo di controllo in nessuno dei 4 test cognitivi usati. Gli autori ritengono pertanto di poter concludere che una lunga storia di emicrania non compromette i punteggi ai test usati; non escludono tuttavia che un tipo di elaborazione cognitiva primaria, in modo particolare di tipo visivo, possa essere più vulnerabile in soggetti che soffrono di emicrania. A tal proposito è interessante il lavoro di Wray e coll (43) che confrontano soggetti emicranici con aura, testati nella fase intercritica, e gruppo di controllo in 4 prove computerizzate di tipo visivo: due che richiedono un'elaborazione visiva "low-level", primaria, (orientamento linee e ordine temporale) e due che necessitano invece di un'elaborazione più profonda, "high level" (denominazione di figure e priming). I pazienti emicranici sono più veloci nei primi due compiti (elaborazione visiva "low-level") rispetto ai controlli: questo vantaggio nei tempi di risposta porta una conferma psicofisica alla loro presunta maggior sensibilità agli stimoli visivi. I compiti che invece richiedono un'elaborazione "high-level", che implicano l'utilizzo di informazioni precedentemente immagazzinate, non distinguono tra pazienti e controlli. Questi risultati suggeriscono che i pazienti emicranici siano migliori nell'elaborazione primaria, in cui i segnali alla corteccia visiva (area V1) sono elaborati più rapidamente, ma che questa ipersensibilità non si trasferisca ai successivi stadi dell'elaborazione (oltre V1 fino alla corteccia parietale superiore e temporale inferiore), come evidenziato dall'assenza di un vantaggio nei tempi di reazione ai secondi due compiti. Gli autori escludono l'ipotesi che questi dati possano dipendere da farmaci comunemente assunti come profilassi, in quanto i soggetti non assumevano terapia da 2 mesi. Anche l'ipotesi che l'ischemia, che si verifica a livello corticale, in particolare nell'emicrania con aura, come conseguenza del ridotto flusso, possa

portare attacco dopo attacco a lesioni ischemiche corticali e quindi a danno funzionale viene scartata perché non è stata trovata alcuna correlazione fra durata della malattia e rilievi visivi. Gli autori formulano infine un'altra ipotesi suggerendo che la rapidità nell'elaborazione primaria rifletta un disordine intrinseco ereditario del sistema visivo inteso come una soglia anormale ad una varietà di stimoli. Palmer e coll pochi anni dopo (44) replicano lo studio di Wray sottoponendo agli stessi test visivi tre gruppi di soggetti (emicranici con aura, senza aura e controlli) chiedendosi se l'ipereccitabilità corticale sia un risultato dei meccanismi coinvolti nel fenomeno dell'aura – e quindi presente solo nei pazienti con aura - oppure se sia parte integrante della patofisiologia dell'emicrania – e quindi il vantaggio nei tempi di reazione dovrebbe essere presente in tutti i pazienti emicranici rispetto ai controlli. Questo studio non trova differenze nei tempi di risposta né nelle percentuali di errori tra pazienti emicranici, con e senza aura, e controlli, sia nei compiti di elaborazione primaria che secondaria. Nel tentativo di spiegare i differenti risultati rispetto allo studio di Wray, Palmer avanza critiche di ordine metodologico (ad esempio sulle modalità di misurazione dei tempi di reazione e sull'analisi delle differenti risposte) e suggerisce l'ipotesi che il vantaggio osservato nei pazienti emicranici dipenda in realtà da una mancanza di controllo inibitorio nella corteccia visiva primaria come già osservato da altri autori (17-18, 45).

NOTE CONCLUSIVE

I dati forniti dalla letteratura su emicrania e disturbi cognitivi sopra riportati non sono univoci e non permettono pertanto di trarre conclusioni definitive. Certamente, un confronto fra i vari studi non è facile per la grande variabilità esistente e riguardante molteplici aspetti: numerosità del campione, criteri di selezione e composizione della popolazione (con particolare riferimento ad età, sesso, scolarità), durata e severità della malattia, strumenti neuropsicologici utilizzati, disegno sperimentale. Il numero di soggetti arruolati nei singoli studi non è molto elevato ed in generale quanto più numeroso è il campione tanto più grossolane sono le metodiche neuropsicologiche utilizzate. Ancora, le modalità di selezione della popolazione (soggetti afferenti a Centri specialistici oppure reclutati fra la popolazione generale) possono giocare un ruolo importante e far sì che il campione selezionato non sia rappresentativo. Gli studi in letteratura sono poi per lo più di tipo trasversale, sono scarsamente rappresentati studi longitudinali ed in generale l'età media dei soggetti è bassa; per tali motivi è difficile riuscire ad individuare un eventuale effetto cumulativo dell'emicrania sul funzionamento cognitivo. Inoltre, non sempre sono stati selezionati gruppi di controllo o comunque questi possono essere non perfettamente adeguati al campione di pazienti. La caratterizzazione clinica dei soggetti emicranici è talora lacunosa per quanto riguarda sia parametri riguardanti la storia di cefalea (durata della malattia, frequenza e gravità degli attacchi, fenomeni concomitanti, uso di farmaci e tipologia degli stessi) sia dati anamnestici extra-emicrania e fattori di comorbidità. Più in generale poi, la grande variabilità presente nei soggetti cefalalgici potrebbe già di per sé non permettere di identificare la presenza di differenze fra gruppi.

Da un punto di vista strettamente numerico sembrerebbe potersi individuare una maggior quantità di studi a favore della presenza di deficit cognitivi; il recente studio di Gaist et al (41) sia per la numerosità del campione (1393 partecipanti) sia per la forza del disegno longitudinale porta tuttavia un contributo assai robusto alla tesi opposta, anche se la valutazione neuropsicologica non è stata particolarmente estesa ed approfondita, proprio in considerazione dell'elevato numero di soggetti studiati. D'altra parte, va segnalato come fra gli studi che hanno rilevato disturbi cognitivi esiste una discreta uniformità sulla tipologia del deficit, individuato come un prevalente interessamento delle funzioni esecutive e dei meccanismi di controllo attentivo e di processamento delle informazioni. Questi dati ben si correlano con quelli delle ricerche psicofisiologiche (11-12, 28, 46) e rimandano ad una disfunzione a livello corticale verosimilmente mediata da deficit neurotrasmettitoriali. La situazione è quindi tuttora aperta. Recentemente O'Bryant e coll. (47), pur sottolineando la mancanza di dati definitivi, suggeriscono la possibilità che deficit modesti, eventualmente anche subclinici, possano essere comunque presenti nei pazienti emicranici sia durante che fuori

dall'attacco. L'editoriale su *Neurology* (48) a commento della ricerca di Gaist ribadisce che l'assenza di una compromissione cognitiva diffusa non esclude la possibilità di deficit in domini cognitivi specifici ed eventualmente in sottogruppi di pazienti. I soggetti con emicrania con aura sembrano in ogni modo presentare una maggiore compromissione cognitiva rispetto a quelli con emicrania senza aura, mentre non appare confermato il possibile effetto cumulativo di ripetuti attacchi di cefalea; pochi lavori tuttavia hanno preso in considerazione questo parametro, per la valutazione del quale sarebbe indicato un disegno di tipo longitudinale. Dai pochi studi che hanno esaminato altre forme di cefalea non emicraniche (cefalea tensiva e cefalea a grappolo) sembrerebbe inoltre evidenziarsi che deficit neuropsicologici siano rilevabili nella sola emicrania, a conferma quindi di una sostanziale differenza in termini fisiopatogenetici.

Anche se questo argomento esula dall'obiettivo della nostra ricerca, va inoltre ricordato che i soggetti con emicrania presentano frequentemente elevati livelli di ansia, depressione, lamentazioni somatiche. Dagli studi esaminati (5, 20, 38), che hanno valutato la possibile correlazione fra questi disturbi ed i deficit cognitivi, sia pure utilizzando strumenti fra loro differenti, non si sono evidenziati riscontri positivi.

E' opportuno infine menzionare altri due tipi di cefalea con le caratteristiche dell'emicrania, che si accompagnano a deficit neurologici, causati da ben note mutazioni genetiche, e cioè l'emicrania emiplegica familiare e la CADASIL. Quest'ultima è caratterizzata dalla comparsa di una demenza progressiva, nell'emicrania emiplegica familiare possono essere presenti deficit cognitivi (49-50). Poiché la stessa cefalea emicranica riconosce una grande variabilità in termini genetici e di interferenze ambientali, le sindromi sopra citate potrebbero essere considerate i punti estremi di uno spettro di manifestazioni cliniche, aventi in comune il sintomo emicrania, caratterizzate da una differente espressione ed associazione di fattori genetici ed ambientali.

Per il futuro sono quindi necessari ulteriori studi che dovranno però basarsi su ben precisi presupposti: migliore conoscenza delle basi pato-fisiologiche dell'emicrania, differenti disegni sperimentali preferibilmente di tipo longitudinale, individuazione di categorie ben caratterizzate di pazienti in base a criteri clinici ed eziopatogenetici, valutazione di specifici domini cognitivi. In particolare, è necessaria una più accurata selezione dei pazienti in relazione non solo alla diagnosi, ma anche ai fenomeni dell'attacco ed alla comorbidità; ancora, soprattutto per i soggetti con emicrania con aura, è importante acquisire altri elementi utili a selezionare la casistica, quali RMN morfometrica ed eventuale studio del circolo cerebrale sia arterioso sia venoso. Accanto ai correlati di tipo morfologico, ci sembra inoltre imprescindibile un correlato funzionale di tipo neurofisiologico, in grado di fornire elementi che possano caratterizzare la risposta agli stimoli sensoriali, lo stato dei processi di adattamento (abituazione), la suscettibilità all'interferenza. Non a caso infatti gli emicranici, sul piano dello stile cognitivo, sembrano veloci, ma "superficiali" ed in difficoltà a mantenere l'attenzione sostenuta, dato questo già rilevato in più studi (17-18, 43, 45). Per quanto riguarda poi in particolare la valutazione neuropsicologica, dalla letteratura emergono indicazioni sull'opportunità di un'indagine focalizzata su specifici domini cognitivi anziché una valutazione anche più estesa, ma non adeguatamente approfondita. Dal momento che i disturbi visivi sono di frequente riscontro nell'aura emicranica e che la maggior parte delle lesioni negli studi in Risonanza sono state riscontrate nelle regioni cerebrali posteriori, appare importante un'indagine neuropsicologica mirata in particolare sui processi visuo-percettivi.

Al di là dei dati presenti in letteratura, ci sembra in ogni caso indubbio che l'emicrania, con e senza aura, possa rappresentare un modello interessante per lo studio del funzionamento di alcuni processi cognitivi. Punti di contatto ed analogie sotto differenti profili (epidemiologico, neurofisiologico, comorbidità) con altre condizioni patologiche, quali ad esempio l'epilessia e l'ipertensione arteriosa, possono offrire per il futuro ulteriori spunti speculativi e di ricerca.

1. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447-461
2. Hungerford GD, Boulay GH, Zilka KL. Computerized axial tomography in patients with severe migraine: a preliminary report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 990-994
3. De Benedittis G, Ferrari Da Passano C, Granata G, Lorenzetti A. CBF changes during headache-free periods and spontaneously/induced attacks in migraine with and without aura: a TCD and SPECT comparison study. *J Neurosurg Sci* 1999; 43: 141-146
4. Facco E, Munari M, Baratto F, Behr AU, Dal Palu A, Cesaro S et al. Regional cerebral blood flow (rCBF) in migraine during the interictal period: different rCBF patterns in patients with and without aura. *Cephalalgia* 1996; 16: 161-168
5. Calandre EP, Bembibre J, Amedo ML, Becera D. Cognitive disturbances and regional blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestations of the illness *Cephalalgia* 2002;22:291-302
6. Swartz RH, Zern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004;61: 1366-1368
7. Kruit MC, Launer LJ, van Buchem MA, Terwindt GM, Ferrari MD. MRI findings in migraine. *Rev Neurol* 2005; 161: 661-665
8. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke* 2006
9. Tzourio C, Kittner SJ, Bousser MG, Alperovitch A. Migraine and stroke in young women. *Cephalalgia* 2000; 20: 190-199
10. Welch KMA. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003; 61, suppl 4: 52-58
11. Puca FM, de Tommaso M. The psychophysiological evidence in migraine supports a biobehavioral approach. *J Headache Pain* 2001; 2: 53-56
12. Bramanti P, Grugno R, Vitetta A, Di Bella P, Muscarà N, Nappi G. Migraine with and without aura: electrophysiological and functional neuroimaging evidence. *Funct Neurol* 2005; 20: 29-32
13. Aurora SK. Exciting excitable brains: an update on migraine pathophysiology. *J Headache Pain* 2003; 4: 7-12
14. Klee A, Willinger R. Disturbances of visual perception in migraine. Review of the literature and report on eight cases. *Acta Neurol Scand* 1966; 42:400-414
15. Schuchman H, Theftford WN. A comparison of personality traits in ulcerative colitis and migraine patients. *J Abnorm Psychol* 1970; 76: 443-453
16. Hooker WD, Raskin NH. Neuropsychological alterations in classic and common migraine. *Arch Neurol* 1986; 43: 709-712
17. Coleston DM, Chronicle E, Ruddock KH, Kennard C. Precortical dysfunction of spatial and temporal visual processing in migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1208-1211
18. Chronicle EP, Wilkins AJ, Coleston DM. Thresholds for detection of a target against background grating suggest visual dysfunction in migraine with aura but not migraine without aura. *Cephalalgia* 1995; 15: 117-122
19. Chronicle EP, Mulleners W. Might migraine damage the brain? *Cephalalgia* 1994; 14: 415-418
20. Zeitlin C, Oddy M. Cognitive impairment in patients with severe migraine. *Br Med J Clin Psychol* 1984;23: 27-346
21. Ardila A, Sanchez E. Neuropsychologic symptoms in the migraine syndrome. *Cephalalgia* 1988; 8:67-70
22. Blau JN. Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia* 1991; 11: 229-231
23. Black LK, Horn GJ, Miller DW, Logue PE. Migraine headache disorder and cognitive abilities. *Headache* 1997; 37: 201-302
24. Mulder EJCM, Linszen WHJP, Passchier J, Oriebeke JF, de Geus EJC. Interictal and postictal cognitive changes in migraine. *Cephalalgia* 1999; 79: 557-565
25. Meyer JS, Thomby J, Crawford K, Gauch GM. Reversible cognitive decline accompanies migraine and cluster headaches. *Headache* 2000; 40: 638- 646
26. Farmer K, Cady R, Bleiberg J, Reeves D. A pilot study to measure cognitive efficiency during migraine. *Headache* 2000; 40: 657-661
27. Farmer K, Cady R, Bleiberg J, Reeves D, Putnam G, O'Quinn S, Batenhorst A. Sumatriptan nasal spray and cognitive function during migraine: results of an open-label study. *Headache* 2001; 41; 377-384
28. Wang W, Schoenen J, Timsit-Berthier M. Cognitive functions in migraine without aura between attacks: a psychophysiological approach using the "oddball" paradigm. *Neurophysiol Clin* 1995; 25: 3-11
29. Messa G, Libro G, Guido M, Granella F, Puca F. Emicrania senza aura e memoria. *Confinia Cephalalgica* 1996; 2:61-54

30. Le Pira F, Zappalà G, Giuffrida S, Lo Bartolo ML, Reggio E, Morana R, Lanaia F. Memory disturbances in migraine with and without aura: a strategy problem? *Cephalalgia* 2000; 20: 475-478
31. Le Pira F, Lanaia F, Zappalà G, Morana R, Panetta MR, Reggio E, Reggio A. Relationship between clinical variables and cognitive performances in migraineurs with and without aura. *Funct Neurol* 2004; 19: 101-105
32. Waldie KE, Hausmann M, Milne BJ, Poulton R. Migraine and cognitive function. A life-course study. *Neurology* 2002; 59: 904-908
33. Geschwind N, Behan P. Left-handedness. Associations with immune disease, migraine and developmental learning disorder. *Proc Nat Acad Sci* 1982; 79: 5097-5100
34. Sgaramella T.M., Segat A., Toso V., Perini F. Memory for future actions in patients suffering from migraine. *Cephalalgia* 2002; 22:581-613
35. Martins IP, Cuhna e Sà M. Loss of topographic memory and prosopagnosia during migraine aura. *Cephalalgia* 1999; 19:841-3
36. Sinforiani E, Farina S, Mancuso A, Manzoni GC, Bono G, Mazzucchi A. Analysis of higher nervous functions in migraine and cluster headache. *Funct Neurol* 1987; 2: 69-77
37. Sinforiani E, Zinelli P, Faglia L, Granella F, Mauri M, Manzoni GC, Turla M, Mazzucchi A. Lateralization of visual attention in patients with classic migraine and unilateral prodroms. *Funct Neurol* 1989; 4: 247-252
38. Lejdekken LA, Passchier J, Goudswaard P, Menges LJ, Orlebeke JF. Migraine patients cognitively impaired? *Headache* 1990; 30: 352-358
39. Bell BD, Primeau M, Sweet JJ, Lofland KR. Neuropsychological functioning in migraine headache, nonheadache chronic pain and mild traumatic brain injury patients. *Arch Clin Neuropsychol* 1999; 14:389-399
40. Jelacic M, van Bostel MPJ, Houx PJ, Jolles J. Does migraine headache affect cognitive function in the elderly? Report from Maastricht Aging Study (MAAS). *Headache* 2000; 40: 715-719
41. Gaist D, Pedersen L, Madsen C, Tsiropoulos I, Bak S, Sindrup S, McGue M, Rasmussen BK, Christensen K. Long-term effects of migraine on cognitive functions. A population-based study of Danish twins. *Neurology* 2005; 64: 600-607
42. Pearson AJ, Chronicle EP, Maylor EA, Bruce Lam. Cognitive function is not impaired in people with a long history of migraine: a blinded study. *Cephalalgia* 2006; 26: 74-80
43. Wray SH, Mijovic-Prelec D, Kosslyn SM. Visual processing in migraineurs. *Brain* 1995; 118: 25-35
44. Palmer JE, Chronicle EP. Cognitive processing in migraine: a failure to find facilitation in patients with aura. *Cephalalgia* 1998; 18: 125-132
45. Schoenen J, Wang W, Albert A, Delwaide PJ. Potentiation instead of habituation characterized visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur J Neurol* 1995; 2:115-122
46. Siniatchkin M, Kropp P, Gerber WD. What kind of habituation is impaired in migraine patients? *Cephalalgia* 2003; 23: 511-518
47. O'Bryant SE, Marcus DA, Rains JC, Penzien DB. Neuropsychology of migraine: present status and future directions. *Exper Res Neurother* 2005; 5: 363-370
48. Elkind MSV, Scher AI. Migraine and cognitive function. Some reassuring news. *Neurology* 2005; 64: 590-591
49. Marchioni E, Galimberti CA, Soragna D, Ferrandi D, Maurelli M, Ratti MT, Bo P, Montalbetti L, Albergati A, Savoldi F. Familial hemiplegic migraine versus migraine with prolonged aura: an uncertain diagnosis in a family report. *Neurology* 1995; 45: 33-37
50. Roccella M. Neuropsychologic phenotypes in familial hemiplegic migraine. *J Headache Pain* 2003; 4: 31-36



Le origini misteriose della coscienza: alla ricerca dei perduti déi - Parte II

Relazione presentata al convegno "Il potere della mente e gli stati di coscienza", Università di Roma La

Sapienza", 2 ottobre 2004

Giuseppe Nappi

Cattedra di Neurologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Roma "La Sapienza", Centro Universitario Cefalea e Disordini Adattativi (UCADH), IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

Il tentativo di attribuzione di un significato oggettivo al concetto di "Coscienza", ha impegnato l'uomo da quando questi ha iniziato a speculare sull'origine e sul significato della sua esistenza. Sono state fornite interpretazioni sia metafisiche che naturalistiche, che nel corso dei secoli, godendo di alterne fortune, hanno prodotto decine di definizioni e diverse interpretazioni. Anche se appare innegabile che questa sia un funzione del cervello, ancora oggi, non disponiamo di una definizione univoca in termini di origine e natura della coscienza. E' verosimile che un approccio multidisciplinare tra le neuroscienze -dalla neurofisiologia alle reti neurali artificiali- e le scienze umanistiche -che danno voce ai bisogni più antichi dell'uomo- potrà fornire ulteriori risposte a tali quesiti.

In questo numero si presenta la seconda parte della lettura tenuta dal professor Giuseppe Nappi in occasione del convegno "Il potere della mente e gli stati di coscienza" nella quale delinea le teorie sull'origine ed evoluzione della coscienza.

Parole chiave: coscienza, linguaggio, mente, sistema neurale

LA COSCIENZA COME LINGUAGGIO

Molti pensano che non vi potrà essere mai un vero progresso nella **scienza della coscienza** fino a che non si sarà fatta una netta distinzione tra percezione cognitiva da un lato e introspezione / coscienza dall'altro; percepire / avere appreso (e quindi capire) consente già di per sé di rispondere in modo adeguato ad uno stimolo / a tutta una serie di situazioni (analogamente a quanto avviene quando guidiamo l'automobile... senza avere coscienza di quello che si sta guardando, senza sapere cosa si sta osservando... con la "vista cieca"!).

A. R. Damasio qualche anno fa ha sviluppato **un modello di coscienza gerarchica a tre stadi che, a partire dal "proto sé" (fenomeno primordiale di auto-identificazione, condivisa dall'uomo con gli altri animali superiori), attraverso la formazione di una "coscienza cosiddetta nucleare" (senno del sé qui ed ora / senza futuro / con il passato rappresentato solamente da ciò che è appena accaduto), arriva al livello superiore della coscienza "estesa" (che, con la nascita del linguaggio, è all'origine del "sé autobiografico").**

Metafore, aure e voci della mente

Due sono i meccanismi fondamentali di cui la mente umana si avvale nei processi di generazione della coscienza: le **analogie** e le **metafore**. Questo significa che **non c'è nessuna attività di coscienza che non si sia prima manifestata in un comportamento reale che (solo) in un secondo tempo potrà venire anche descritto con le parole (linguaggio).**

Tutti i nostri comportamenti si realizzano nel mondo, in uno spazio fisico "*fuori di noi*". Il problema è allora capire in che modo (misterioso) lo spazio che noi effettivamente vediamo con gli occhi (nella sua natura / qualità e nelle sue dimensioni quantitative), diventa spazio mentale "visto con gli occhi della mente" l'attimo prima di fare una scelta consapevole / orientata / che consente di operare nel mondo in via selettiva (e cioè in modo cosciente). In altre parole, con l'esperienza, vivendo nel mondo, si crea uno spazio funzionale / immaginativo, entro cui (come in un crogiuolo alchemico) si sviluppa un analogo "**Io**" (virtuale) (privo di contenuti e però equivalente all'**Io corporeo**, con i suoi vari organi neurosensoriali in grado di correlarsi col reale). **Come l'Io corporeo può spostarsi nel suo ambiente (guardando questo o quello), così l'analogo "Io" impara a "muoversi" nello spazio mentale, prestando attenzione / concentrandosi su di una cosa piuttosto che sull'altra.**

Tutti i procedimenti della coscienza si fondano, dunque, su metafore ed analogie con quanto accade nel mondo reale, producendo una sorta di “matrice” / una memoria stabile e precisa. Utilizzando il linguaggio, con la coscienza noi in effetti “narriamo” i nostri comportamenti reali, disponendo ogni evento in maniera ordinata, uno dopo l’altro; la sequenza spaziale dell’Io fisico diventa sequenza temporale nello spazio mentale, abbattendo così la profonda, mitica estraneità tra l’uomo e il mondo. Tutto questo dà origine alla **nozione cosciente del tempo in cui noi “spazializziamo” / localizziamo gli eventi (e quindi “produciamo” il film della nostra vita).**

I correlati neurali dei processi coscienti sono assai complessi (**complessità di una neurologia della coscienza**), come d’altronde molteplici e assai differenti tra loro sono le modalità di “narratizzazione” degli accadimenti e cioè del trasferimento al mondo della coscienza degli eventi / dei comportamenti della vita reale: alcuni soggetti hanno conversazioni immaginarie (voci dialoganti adulatorie / compassionevoli / in controversia / etc.), seguendo pertanto modalità verbali di trasferimento; altri si immaginano scene (modalità percettiva visiva) o “vedono” se stessi mentre fanno qualcosa (modalità comportamentali) o simulano piacere, felicità, disagio; altri immaginano di ascoltare musica... Il trasferimento dei vissuti reali al mondo mentale risente ampiamente di “varianti culturali” e, specie nelle ore di veglia, si avvale di meccanismi mentali di “concentrazione” (come nell’attenzione sensoriale) e di “soppressione” (è il modo attraverso cui smettiamo di essere coscienti, ad esempio, di idee fastidiose...); nel mondo dei sogni, potenti sono invece i processi di “concordanza”, in grado di conciliare cose fra loro difficilmente compatibili da svegli.

Una coscienza così intesa probabilmente è apparsa per la prima volta sulla faccia della terra allorché il cervello dell’uomo superò una data soglia critica di organizzazione / complessità, tale da “proiettare” la vita vissuta in un “teatro” segreto fatto di meditazioni, umori, rituali, monologhi senza parole e di consigli e ammonimenti (provenienti da chi? / dagli déi!). Il problema chiave che allora si pone è il seguente: prima di questa coscienza, di che tipo di mente era dotato l’uomo? E quando, come, perché le cose sono cambiate?

Risulta verosimile che la coscienza (facoltà esclusiva della specie umana) sia evoluta per selezione naturale a partire dal momento in cui l’uomo ha cominciato a sviluppare il linguaggio.

Ma a quale linguaggio la mente umana può fare riferimento? Al linguaggio parlato [1] oppure a quello scritto / di cui si conserva traccia solo a partire dal 3000 a.C., quando gli scribi sapienti della Mesopotamia cominciarono a convertire le parole in piccoli segni su tavolette di argilla (così che la parola potrà essere non solo udita ma anche vista). **Quale era il tipo di mente che vergava argilla e tavolette? Una mente cosciente come la nostra oppure una forma mentale completamente differente?** In realtà questi primi frammenti di scritti sono difficili da interpretare e noi possiamo sondare a modo questo antico passato solo a partire dall’*Iliade*, poema messo per iscritto più o meno nel VII secolo a.C. dopo cinquecento anni di storie “cantate” dagli aedi.

Ma che tipo di mente rivela l’*Iliade*? La risposta è sconcertante: nell’*Iliade*, in generale, non esiste coscienza! Le parole, infatti, che negli anni a venire indicheranno processi psicologici, nell’*Iliade* fanno riferimento a fenomeni fisici del tutto reali / concreti: *psychè* (l’anima o mente cosciente dei presocratici) nell’*Iliade* indica solo una sostanza vitale (sangue stillante dall’eroe ferito / respiro esalato dal guerriero morente!). La parola *noos* (e poi *nous*) - nell’*Iliade* utilizzata col significato di “vedere”, “tenere qualcuno nel proprio campo visivo” - col tempo acquista il significato di mente cosciente.

Analoghi significati, ad un tempo concreti e figurativi, per metafore e analogie, ad esempio riguardano parole come *timo* (anima emozionale ed organo a sede retrosternale), *phren* (dal significato di diaframma o “fiato mozzo per la sorpresa”, fino a quello di mente e anima) e come *meros* (radice di un verbo che significa “essere diviso in due parti” / penso / pondero / sono incerto / turbato / cerco di decidere). E non è un caso che nel poema non c’è mai nemmeno una parola che designi il concetto di volontà; gli eroi omerici sono, pertanto, privi di volizione / libero arbitrio. Manca, infine, nell’*Iliade* anche il concetto di “corpo” inteso come materia fisica; *soma* qui sta per “cadavere”, termine opposto a *psychè* (anima / mente cosciente).

Ma se gli eroi dell’*Iliade* sono privi di coscienza soggettiva e volontà, che cosa è che dà inizio ai comportamenti volontari / orientati, frutto sempre di una scelta fra due o più opzioni? I personaggi

dell'*Iliade*, in effetti, non hanno mai momenti in cui si fermano a riflettere sul da farsi e i nostri eroi piuttosto soggiacciono a comandi di déi esterni che ammoniscono, ordinano, consigliano. **Gli déi greci occupano il posto / svolgono il ruolo, insomma, della coscienza, ma a differenza del dio ebraico del *Genesi*, mai escono dalle leggi naturali... e non sanno creare cose dal nulla!**

Déi, déi, quanti déi, l'Olimpo! Ma chi erano questi déi che parlavano attraverso la bocca degli uomini, manovrandoli quasi si trattasse di automi? Erano (forse) voci, voci le cui parole (e istruzioni) potevano essere percepite come quelle "udite" da certi schizofrenici / epilettici / Giovanna d'Arco (con Eco, "il linguaggio contiene quasi le cose stesse"; forse basterebbe insistere un poco e l'immaginazione / il desiderio potrebbero farsi materia all'esterno della scatola cranica).

Gli eroi greci non hanno una soggettività come noi; non hanno uno spazio mentale in cui esercitare l'astrazione. La volizione, le iniziative, i progetti, sono organizzati senza alcuna coscienza; tutto è "detto / dettato" all'uomo nel linguaggio a lui più familiare, a volte con l'aura visiva di un parente, a volte con quella del re-morto / di un dio, altre volte mediante voci (allucinatorie). L'uomo obbediva a queste voci perché non poteva, non sapeva scegliere, non riusciva a "vedere", da solo, che cosa fare.

Julian Jaynes (con straordinaria, geniale intuizione) ha definito "bicamerale" questa mente degli eroi omerici, una mente molto diversa dalla coscienza soggettiva dei secoli di Eraclito, Socrate, Platone; l'*Iliade* (scrive nella sua preziosa opera sul "**crollo del cervello bicamerale e l'origine della coscienza**") può essere utilmente vista come una finestra aperta su tempi storici privi di soggettività / teocratici, ove ogni uomo era schiavo di una voce / di voci udite ogni qual volta si manifestava un allarme, una situazione nuova, uno stress (da qui **un singolo uomo e tanti déi / il dio personale / déi "specialisti" in questo o quel problema; non vi era all'epoca un dio unico buono per tutte le stagioni!**). **Per gli uomini bicamerale udire significava ubbidire, comando e azione non erano separati e la "soluzione", la scelta comportamentale era segnalata da una voce con i caratteri del *drive* / di un comando neurologico!**

Anche gli uomini bicamerale naturalmente sapevano (come, del resto, tuttora lo sanno gli altri animali superiori) dove si trovavano, avevano capacità di riconoscimento sensoriale / memoria del significato delle cose, nutrivano aspettative quotidiane, capivano le conseguenze immediate delle proprie azioni. A differenza però degli esseri umani coscienti, i cervelli bicamerale non riuscivano a "guardare" verso un immaginario futuro ("sentendolo" come presente); sprovvisti di **memoria rievocativa**, non riuscivano ad abbracciare l'intero arco passato della propria esistenza... "riassaporando" le *madeleinette* (come Proust)... rimpiangendo le "rose non colte" (come Gozzano con la *signorina Felicita*)... rivivendo altre vite / altri ricordi (*epigenetica; archetipi; reminiscenze*).

La memoria rievocativa, un processo indubbiamente preliminare / necessario allo sviluppo della coscienza soggettiva, è un fenomeno, una proprietà neuropsicologica nuova per il mondo; **con la comparsa della coscienza gli uomini sono cambiati, hanno rubato agli déi l'arte di vincere il caos; acquisendo la capacità di simbolizzare le diverse azioni nel tempo (*chronos*), hanno imparato a valutare il passato, immaginare il futuro (anche la morte).**

I due cervelli

L'asimmetria del sistema nervoso, non ancora del tutto evidente nei macachi, si appalesa in maniera netta nei grandi primati (scimpanzè e, soprattutto, uomini).

Le leggi della natura si fondano sulla regolarità (replicazione dei cristalli / geometria euclidea, etc.) ed ai processi evolutivi si accompagna la perdita della simmetria indifferenziata delle origini. Nei fenomeni fisico-chimici complessi, al di là di una soglia cosiddetta critica, il sistema viene distrutto oppure evolve in un ordine nuovo, caratterizzato dai livelli più alti di auto-organizzazione della materia, preludio della vita.

Ancora una cinquantina di anni fa alcuni studiosi di neuroscienze ritenevano che l'emisfero destro del cervello non svolgesse alcun compito importante, quasi si fosse trattato di una ruota "di scorta". **Oggi noi sappiamo invece che il funzionamento del cervello è asimmetrico e che l'emisfero destro è quello che elabora le informazioni in maniera sintetica (olistica / simbolica), sul modello delle voci perdute degli déi, delle divinazioni degli oracoli / sibille / profeti / sciamani.** [2]

In tempi antichi l'area dell'emisfero destro corrispondente a quella che nel sinistro è l'area di Wernicke (area deputata alla comprensione del linguaggio) potrebbe aver organizzato esperienze ammonitorie, codificandole in voci che, attraversata la commissura anteriore, venivano poi udite dall'altro lato (emisfero sinistro / dominante).

I due emisferi cerebrali, naturalmente, non sono la "mente bicamerale" quale si rivela dallo studio della letteratura e dei manufatti dell'antichità, ma verosimilmente ne rappresenta il modello neurologico più attuale. Da un'analisi attenta delle varie opere e reperti del passato, si può evincere infatti che: a) entrambi gli emisferi sono in grado di comprendere il linguaggio, mentre solo il sinistro è in grado di esprimersi a parole, di parlare; b) esistono ancora funzioni vestigiali della nostra area di Wernicke destra, in qualche modo simili alle voci degli déi; c) in certe condizioni i due emisferi sono in grado di agire "come se appartenessero a persone indipendenti", in un rapporto paragonabile a quello intercorrente, al tempo dei "due cervelli", tra l'uomo ed il suo dio personale; d) le differenze attuali fra i due emisferi per quanto attiene alle funzioni cognitive rappresentano echi lontani delle differenze di ruolo e di funzioni esercitate dagli uomini e dal dio[3]; e) l'organizzazione del sistema nervoso è fortemente influenzata dall'ambiente (concetto moderno di *plasticità neuronale*), talché il "cervello bicamerale" potrebbe essersi progressivamente trasformato in quello attuale dell'uomo cosciente, non solo per i continui ripetuti processi di apprendimento, ma anche (e soprattutto) in conseguenza delle profonde modificazioni culturali intervenute nei millenni (nascita della scrittura; crollo delle teocrazie e delle civiltà contadine; sviluppo di nuove tecnologie, etc.); f) prima del regno della parola (appannaggio prevalente dell'emisfero dominante), verosimilmente le forme comunicative preminenti sono state del tutto di tipo fantastico-immaginario, onnicomprensive di suoni, luci e immagini, odori e sapori, cenestesie, toccamenti, etc. (oggi appannaggio dell'emisfero cosiddetto minore, da molti ritenuto invece una sorta di custode remoto della olosfera neurale primordiale).

Déi che se ne vanno

Trasferendo dal cervello degli uomini ai regni e alle nazioni la nozione di "mente bicamerale" e di "mente cosciente", appare evidente come le società bicamerale siano state estremamente più vulnerabili e soggette a crollare. Il buon funzionamento di queste prime organizzazioni sociali era principalmente fondato su di una piramide gerarchica autoritaria (teocratica), che è andata via via indebolendosi con il declino dell'autorità divina. Pensiamo, ad esempio, per un momento a quello che può avere rappresentato solo l'avvento della scrittura (con il diffondersi delle lettere dei funzionari del re-dio e l'abbandono di comandi allucinatori verbali ubiquitari ai quali non era possibile minimamente sottrarsi) e l'abitudine che cominciava a prendere piede di edificare "case degli déi" (templi), ad ubicazione fissa e accesso controllabile.

All'epoca, sono anche intervenuti mutamenti profondi e irreversibili, catastrofi geografiche e altre caotiche situazioni sociali, sicché gli déi non riuscivano più a dare direttive precise, davano ordini sempre più spesso sbagliati / a volte peggiorativi della stessa condizione di stress alla base del comando / della voce; **a poco a poco, in questa confusione babelica di lingue / ordini e contrordini, comincia a incunarsi, fra dio e l'uomo, la coscienza (timidamente all'inizio, ma poi via via più imperiosa / con le sue nuove capacità di controllare gli eventi, anche meglio degli déi).** La coscienza bicamerale era rigida, gerarchica / la coscienza soggettiva è invece duttile, valorizza le differenze, fa leva sulla selezione naturale, lo spirito di sopravvivenza e apprezza l'inganno (vedi, ad esempio, la figura di Ulisse, l'astuto, prototipo dell'uomo nuovo dell'*Odissea*, un Poema concepito in un'epoca certamente successiva all'*Iliade*!).

"Il mio dio mi ha abbandonato ed è scomparso, la mia dea mi è venuta meno e si tiene lontana. Il buon angelo che camminava al mio fianco se ne è andato". Questo lamento, questa nostalgia degli déi che ci hanno abbandonato, segna di fatto la fine della "mente bicamerale" (in Mesopotamia, negli ultimi due/tre secoli del secondo millennio a.C., più o meno all'epoca della caduta di Troia) e la nascita dell'uomo nuovo (che per la prima volta si inginocchia di fronte a un "trono-altare" vuoto / a un "dio-re" assente). Siamo 500 anni dopo il codice di Hammurabi e le sue tavolette, allorché cominciano a fiorire in Medio Oriente (in due città, Gerusalemme e Atene, site a meno di 1.000 Km. l'una dall'altra, quasi

come un effetto collaterale della fuga degli déi e del venir meno degli oracoli), i primi aneliti delle religioni monoteiste, le prime espressioni spirituali della nuova coscienza soggettiva. [4]

LA COSCIENZA ARTIFICIALE (UN NUOVO GRAAL)

La coscienza è una prerogativa degli esseri umani o potrebbe anche svilupparsi in un sistema artificiale estremamente sofisticato? La coscienza dipende dal materiale di cui sono fatti i neuroni oppure, come *Pinocchio* dal legno di Collodi, può essere artificialmente replicata utilizzando substrati di silicio? [5] In effetti, agli inizi la letteratura e la filmografia del filone fantastico hanno descritto macchine intelligenti capaci di svolgere, con grande affidabilità, operazioni complesse al servizio dell'uomo (*robot buoni*). A poco a poco si sono però anche visti *robot subdoli*, in grado di perseguire progetti non previsti dai protocolli programmati dalla mente dell'uomo; ne conosciamo esempi clamorosi, a partire dalla grezza creatura fabbricata da Frankenstein assemblando organi ed apparati biologici, fino ad HAL 9.000, il subdolo protagonista cibernetico di "2001: Odissea nello spazio" (1968). **In principio programmati per realizzare fini e comandi dell'uomo che li aveva costruiti, col tempo i robot finiscono per acquisire la consapevolezza di esistere!** Memorabili, in proposito, i *robot* autocoscienti di *Blade Runner* (1982), del tutto indistinguibili dagli umani (non solo intelligenti, ma anche "capaci di imparare sulla base della personale esperienza di vita" e, perciò, in grado di provare dolore o di sorridere, di adattare i propri schemi di comportamento alle circostanze mutevoli dell'esistenza, come anche di porsi domande sul significato e la brevità della vita, le stesse formulate in passato, senza mai risposte definitive, dagli uomini del mito, dalla filosofia, dai sistemi religiosi e poi, a seguire, dalla scienza!).

Con lo sviluppo delle reti neurali artificiali, alla fine del II millennio si è cominciato a replicare il funzionamento di base del cervello, per cui oggi si vanno sempre più riducendo gli argomenti contro la possibilità che materiali differenti da quello biologico siano parimenti capaci di elaborare informazioni in maniera cosciente. D'altra parte, come abbiamo visto nei precedenti paragrafi, la coscienza ci appare come una facoltà emergente all'interno dell'intera orchestra cerebrale, composta da miliardi di neuroni all'opera, obbedienti "come in una colonia di formiche" alla regola sociale di ripartizione dei compiti e responsabilità collettiva (Douglas Hofstadter). Anche se è stato calcolato che una simulazione dell'intero cervello umano potrà essere realizzata a partire dal 2029 (fra 25 anni), presumibile data di nascita di un computer provvisto di una memoria corrispondente a 5 (cinque) milioni di gigabyte, è difficile immaginare che le nostre (pur potenti) reti neurali artificiali si trasformeranno, come per una magia, in macchine coscienti, in manufatti dotati della stessa capacità di astrazione / meditazione / compassione / dolcezza dei cervelli umani!

Ma perché gli uomini si affannano tanto a costruire artefatti coscienti? È solo l'opportunità, la convenienza di affidare ad altri operatori intelligenti lavori pericolosi, mansioni operaie di grande fatica, usuranti, oppure (come tremila anni fa già ammoniva l'oracolo a Delfo) è il desiderio, la curiosità, la speranza di conoscere meglio noi stessi? In realtà noi sappiamo che mentre il quoziente di intelligenza può essere misurato mediante test comportamentali specifici e comparabili, al contrario la coscienza degli esseri umani non può essere misurata scientificamente. Costruendo "macchine coscienti", i ricercatori del futuro comincerebbero a vedere che cosa succede all'interno dei circuiti (elettronici) del manufatto [6], nello stesso preciso momento in cui la "macchina" avrà sperimentato sensazioni analoghe a quelle umane (dolore / piacere / aspettative / etc.) oppure si troverà a fare una scelta che implichi equilibrio nel giudicare, possesso di valori morali, capacità di rinuncia, sacrificio... insomma una scelta... tra Bene e Male.

Certo è che emozioni, passioni... che segnano la vita di ognuno di noi, rappresentano molto, ma molto di più di quanto si possa ritrovare in immagini e sensazioni (sia pur speculari) e... (finalmente) conoscere a fondo / penetrare nei "giardini segreti" della coscienza, può ancora avere per l'uomo il sapore antico di certezze e innocenze perdute, quando... lo spirito (o anima o mente o coscienza, tutti

termini in qualche modo equivalenti)... “era qualcosa di imposto dal cielo alla materia per insufflare in essa la vita” (Julian Jaines, *ibidem*).

In un mondo da troppo tempo privo di déi personali, di fronte al trionfo della nozione di **instabilità del reale**, l’idea di un tempo eterno al di fuori di noi, rappresenta ancora l’insopprimibile aspirazione degli uomini a vivere in un **universo stabile**, non-aleatorio, ove l’ordine “galleggi”, come in un’Arca, sull’entropia negativa e sul disordine. Come in un Graal cibernetico in viaggio lungo gli abissi del tempo, il trasferimento della mente umana su “supporti” meno vulnerabili delle nostre fragili cellule nervose, consentirebbe alle (nostre) “macchine coscienti” di vivere all’interno della storia (infinita!) dell’Uomo. [7]

[1] *Nel Pleistocene superiore, fra il 70.000 e l’8.000 a.C., prima attraverso grida gutturali /schiocchi intenzionali della lingua /poi attraverso vere e proprie proposizioni e nomi di persone, cose, déi e re.*

[2] *Dopo ore di cammino nella tormenta, dice lo sciamano di una tribù di Uroni al suo compagno di viaggio, il Padre Gesuita Laforgue (partito da Parigi nella seconda metà del ‘600 per evangelizzare gli indiani canadesi): “Fermiamoci. È sera ed io devo poter dormire. Se questa notte non potrò sognare, chi mi dirà che direzione prendere domani?” (Dal film Manto nero, 1991).*

[3] *La funzione degli déi era principalmente quella di guidare e progettare l’azione in situazioni nuove / inaspettate. Gli déi valutavano i problemi e organizzavano l’azione secondo modelli (metaforici / analogici) che dettero origine a complicate ma ordinate civiltà bicamerali (ove il dio-re dava agli uomini i tempi della semina e quelli del raccolto, la scelta dei prodotti... il dettaglio e i fini del disegno complessivo / istruzioni che l’uomo neurologico trasferiva in un “santuario” verbale, a meccanismi analitici / digitalici, emergente nel suo emisfero sinistro).*

[4] *Sia che si esamini il problema considerando i giorni e le opere degli uomini del “logos” (a partire dal demiurgo di Platone, lungo le vie misteriose della Gnosi, la Patristica cristiana, le meditazioni dei Sufi, sino alla “scommessa” dei Pensieri di Pascal), sia che ci si affidi ai lampi di Rivelazione del Dio del “Libro”, la storia del pensiero occidentale e delle sue radici mediterranee rimane ancora oggi un pendolo oscillante (Eco, Prigogyne) sospeso fra ordine e disordine, fra stupore / meraviglia di essere al mondo (con i nostri desideri di eternità e di infinito) e l’incubo, il tormento prometeico della nostra finitezza / limitatezza (“i concetti creano gli idoli, solo lo stupore conosce” / “dallo stupore e non dal dubbio procede la conoscenza” / “io sono, ma potrei anche non essere”: San Gregorio / H. Arendt / H.U. van Balthasar). Ma “i divini (forse) torneranno” / “solo un dio ci può salvare”(F. Hölderlin / M. Heidegger) e... Armando Torno lo scorso 24 agosto, in un elzeviro di commento sul Corriere della Sera a una recente traduzione italiana dei “Pensieri”, invita tutti a puntare sulla “scommessa” di Pascal: “in molti ritorneranno alla “d” maiuscola, cominciando di nuovo a scrivere “Dio”; come isola nella corrente... “l’unica che l’uomo abbia mai trovato nell’infinito dissolversi delle cose e del tempo”. Utilizzando un metodo di analisi statistica proposto nel 1764 dal matematico Thomas Bayes, tra l’altro applicato nel mondo informatico, in genetica e per calcolare i rischi ambientali (terremoti e altre catastrofi), ci dovrebbero essere il 67% di probabilità che Dio esista!*

[5] *“Gli aerei sono fatti con materiali diversi da quello di cui sono composti gli uccelli... i pannelli solari sono costruiti con materiali diversi da quelli delle foglie... Il materiale organico è solo quello con cui la genetica ha potuto lavorare”(G.S. Paul, E.Cox).*

[6] *In realtà, i circuiti neurali hanno una velocità di risposta di alcuni millisecondi / quelli elettronici dell’ordine di nanosecondi!*

[7] *La scrittura di questo paragrafo è stata fortemente influenzata dall’opera di scienza e di divulgazione del professor Giorgio Buttazzo, Associato di Ingegneria Informatica presso l’Università di Pavia. Questa nota è l’occasione per ringraziarlo di avermi trasmesso con le sue “previsioni azzardate” la vertigine di una prospettiva post-umana, ove nuove tappe evolutive degli esseri viventi sono “non solo fantascientificamente ipotizzabili” (la creazione non è finita!).*

Nota bibliografica

Questo articolo è stato preparato con l'apporto fondamentale del pensiero e delle opere di una serie di autori che a vario titolo mi hanno con gli anni insegnato ad attribuire un nome ed un significato agli uomini e alle cose, a rileggere in via mitematica l'intera storia del mondo (fino a toccare l'origine stessa del rapporto tra la Terra e l'Uomo), a puntare, in piena età della scienza, sulla "scommessa" di Pascal.

1. Heidegger M. *Essere e tempo*. Longanesi, 1970
2. Jung C.G. *L'Io e l'inconscio*. Einaudi, 1948
3. Arendt H. *Men in dark times*. Harcourt, 1968
4. Martini C.M. *Figli di Crono*. Cortina, 2001
5. Vernant J.P. *Mito e Pensiero presso i Greci*. Einaudi, 1970
6. Colli G. *La nascita della filosofia*. Adelphi, 1975
7. Jaines J. *Il crollo del cervello bicamerale e l'origine della coscienza*. Adelphi, 1984
8. Asimov I. *Robot Dreams*. Berkley Books, 1986
9. Monod J. *Chance and necessity*. Vintage Books, 1972
10. Pascal B. *I Pensieri*. Einaudi, 2004
11. Hofstadter D. *Gödel, Escher, Bach*. Basic Books, 1979
12. Paul G.S, Cox E. *Beyond humanity: cyberevolution and future minds*. Charles River Media, 1996
13. Aleksander I. *How to build mind*. Weidenfeld, 2000
14. Damasio A.R. *The feeling of what happens: body and emotion in the making of consciousness*. Hascourt, 1999
15. Edelman G.M, Tononi G. *A universe of consciousness. How matter becomes imagination*. Allen Lane, 2000
16. Dolce G., Szabon L. *The post-traumatic vegetative state*. Thieme, 2002
17. Agostino. *Confessioni*. Garzanti, 1999
18. Prini P. *Lo scisma sommerso*. Garzanti Libri 2002
19. Toynbee A.J. *Il racconto dell'uomo*. Garzanti, 2000
20. Osho. *L'immortalità dell'anima*. Mondadori, 1999
21. Weston J.L. *Indagine sul Santo Graal*. Sellerio, 1994
22. Plutarco. *Il volto della luna*. Adelphi, 1991
23. Verrecchia A. *Giordano Bruno*. Donzelli, 2002
24. *I Padri Certosini. Fratelli del Deserto*. Qiqajon, 2000
25. Bachofen J.J. *La dottrina dell'immortalità della teologia orfica*. Bur, 2003

Confinia
Cephalalgia
2006;XV(2)

confinia cephalalgica

SPORT E
SOCIETA'



Depressione: il crac umano. "Il dramma del campione"

Roberto Nappi¹, Cherubino Di Lorenzo²

¹Redazione www.cefalea.it, ² Dipartimento di Neurologia e Otorinolaringoiatria, Università di Roma "La Sapienza", Polo Pontino-ICOT, Latina

La depressione intesa come un insieme di sintomi codificati dalla Scienza lascia spazio a quello che agli occhi della gente comune viene percepito come un intimo disagio personale, tanto più difficile da spiegare quando colpisce

individui che sembrano avere tutto dalla vita. In particolare per uno sportivo la fine della carriera agonistica può risultare un momento assai critico soprattutto quando, da un lato risulta essere il frutto di una scelta fatta in modo non pienamente convinto, dall'altro quando emerge la difficoltà nel far fronte alla responsabilità di nuovi incarichi a cui rispondere. Il tentato suicidio di Pessotto ha avuto una grande eco in quanto personaggio pubblico, ma la depressione istiga a "farla finita" molto più spesso di quanto se ne abbia notizia dai mass media. Le colpe? Sono da ricercare dentro e attorno a noi.

Parole chiave: atleta, depressione, sport

La depressione ([v. appendice](#)) è definita dagli psichiatri come l'insieme di sintomi psichici e fisici caratterizzati da una riduzione del tono dell'umore. Invece per il paziente è come il morso di una belva feroce che coglie di sorpresa e non si stacca più. Ad ogni stretta si amplifica il dolore. E' una sorta di cortocircuito: o per reazione ad uno stimolo esterno, esistenziale o bio-chimico, o senza nessun motivo apparente. Chi ne è vittima comincia a perdere interesse per ciò che lo circonda (incluso quanto aveva amato sino a quel momento) o comincia a trovare motivo di tristezza in varie situazioni della vita quotidiana, perdendo in certi casi la capacità di giudizio obiettivo. Alle volte è un punto di vista sulla vita che accompagna l'esistenza di alcuni di noi, lo chiamiamo pessimismo, altre volte è un cambiamento repentino del modo di vedere o di fare. Può essere motivato da eventi spiacevoli cui nessuno può sottrarsi (un lutto, o una malattia), o la conseguenza di situazioni della vita (pensiamo ad esempio alla depressione post partum); talvolta è un "fulmine a ciel sereno" che folgora in maniera inattesa.

L'autolesionismo, o almeno il pensare di potersi fare del male, è uno dei sintomi più estremi della depressione. Il suicidio è la manifestazione più estrema del più estremo dei sintomi. E' una storia comune, di quelle che costellano ogni tanto le cronache: studenti bocciati che finiscono la loro breve vita volontariamente, anziani soli che si sentono inutili, gente abituata a correre forte nella competitiva lotta alla sopravvivenza che ad un certo punto si accorge di aver finito la benzina.

Ai tempi del fascismo era vietato ai giornali pubblicare notizie di suicidi, tutto andava bene, o almeno occorreva farlo credere, e guai a turbare quest'illusione. Oggi ci facciamo turbare assai di meno perché troppo spesso recepiamo tali situazioni quasi come se fossero dovute; a fronte delle difficoltà occorre reagire, ma nel paese del sotterfugio l'altrui "levarsi di mezzo" è visto da tanti di noi come uno scenario ammissibile per evitare di affrontare le situazioni improbe o estremamente sgradite. Spesso, nel commentare queste scelte estreme pensiamo che "farla finita", in fondo, fosse la scelta più indolore perché "era malato" ... "era vittima di uno scandalo" ... "era povero" ... "era brutto".

Ecco perché restiamo molto turbati quando sentiamo che è vittima di questo male oscuro anche chi non dovrebbe esserlo, ritenendo la cosa impossibile, inammissibile, come se fosse una pericolosa anomalia nel sistema. Forse risentiamo ancora oggi della visione preilluministica di malattia quale atto punitivo divino: chi è sbagliato, chi è diverso, chi è cattivo è giusto che ne sia vittima; a chi è giovane e bello certe cose non possono accadere, e se accadono... evidentemente quella persona lì non era poi tanto giovane o tanto bella, o comunque doveva avere qualche magagna!

La verità è che il re è nudo, che per essere a riparo dai guai non basta essere senza il mutuo da pagare a fine mese, o poter mandare 1000 SMS gratis al giorno, o usare il detersivo che non stinge. La felicità è un concetto diverso e la malattia ti può cogliere anche se sei bello, ricco e famoso. È dura da ammettere nel paese in cui gli adolescenti sognano di diventare “tronisti” o “veline”, per poi potersi incontrare tra di loro facendo un “trenino” la domenica in TV, ma è così.

Gianluca Pessotto, bandiera juventina per 11 anni, appena appese le scarpette al chiodo, fresco di nomina a dirigente societario, una bella e giovane moglie, una mattina d'estate ha aperto l'abbaino del suo nuovo prestigioso ufficio, si è tolto l'orologio, ha stretto un rosario in un pugno e si è gettato nel vuoto. La notizia ha diviso con le vittorie della Nazionale ai Mondiali il monopolio dell'informazione TV per giorni, relegando il resto in secondo piano. Accade di frequente, quando qualcuno considerato un privilegiato si scopre essere uno qualunque, più fragile e con molti più problemi della maggior parte di noi. Ma in questa vicenda c'è dell'altro: una carriera esemplare, una correttezza agonistica di non facile riscontro, mai una macchia, mai un'ombra, mai un “colpo di testa”, Pessotto era riconosciuto da tutti come un leader silenzioso e cerebrale. Anche chi non è tifoso di calcio o della Juventus aveva avuto modo di riconoscere e capire quel suo stile fatto di sacrificio e basso profilo, apprezzato quella maturità così difficile da trovare in altri giovani strapagati calciatori. Ecco perché quella che ormai era diventata la sua seconda famiglia lo aveva voluto come dirigente: impersonava il tanto declamato “stile Juventus” che i recenti scandali avevano fatto sbiadire.

A ben guardare questa è una storia già sentita, atleti molto più maturi della media dei loro compagni che perdono la voglia di andare avanti in una vita che all'improvviso appare insipida. Un triste precedente in ambito calcistico fu il caso di Agostino Di Bartolomei, centrocampista di Roma e Milan negli anni 70 e 80, suicidatosi con un colpo di pistola nel 1994 a soli 39 anni. C'è chi la chiama “sindrome da pensionamento”, chi “depressione da fine carriera”, certo è che cambiare vita dal punto di vista professionale non è mai facile, tanto più quando si è ancora nel pieno delle forze (Pessotto ha solo 36 anni) e la scelta risulta essere obbligata, almeno in parte, da fattori esterni e/o fisiologici. Purtroppo questo è il caso di molti sportivi professionisti, alcuni magari meno noti o che si abbandonano ad una scelta meno estrema, costretti a lasciare l'attività agonistica ad un'età prematura per ogni altro tipo di lavoro, perché i risultati iniziano a non arrivare o perché l'impiego da parte del proprio allenatore diventa sempre più sporadico. E' nell'ordine delle cose, ma riuscire ad accettarlo non è una cosa semplice. Spesso è proprio chi meno te lo aspetti a cedere.

L'intelligenza, la sensibilità e la profondità di pensiero, riconosciute unanimemente a Pessotto, sono un grande pregio, che però nelle fasi critiche della vita possono condurre a porsi domande a cui non sempre si è in grado di dare risposte adeguate. Ciò lo ha portato a chiudersi in se stesso, a fingere che andasse tutto bene cercando di convincersi che così fosse, ma intanto si logorava fino al punto che il peso interiore è divenuto insostenibile.

Gianluca Pessotto era stato da poco nominato team manager della Juventus, e a parole se n'era detto entusiasta, ma forse in cuor suo avrebbe voluto continuare a correre sul campo, temendo di non essere all'altezza del nuovo incarico. Non avrebbe mai voluto deludere l'ambiente bianconero, che tanto amava e che tanto lo ama. Chi lo conosce bene lo descrive come triste e malinconico da quando

era scoppiato lo scandalo di “calciopoli”. Lui, sempre corretto in campo, riservato fuori, lontano dallo stereotipo del calciatore frivolo e mondano, non riusciva ad accettare che i successi ottenuti con serietà e sacrificio fossero inficiati per colpa degli intralazzi di dirigenti senza scrupoli. Neppure gli affetti familiari, così gelosamente custoditi e raramente mostrati ai mass media, hanno potuto opporsi alla crescente depressione, che rende debole ed egoista chi è sempre stato forte e altruista.

Osservare la vita da una prospettiva diversa (non più superficiale, solo non drammatizzata) lo avrebbe aiutato a tenere lontana la malattia, ma forse proprio quella visione profonda era un lato immutabile del suo carattere, la stigmata della sua predisposizione a cadere in depressione. Occorre ricordarlo: la depressione è un disturbo che colpisce chi è predisposto biologicamente e caratterialmente ad averla. Gli eventi della vita colpiscono chiunque, ma non tutti sviluppano per questo la malattia.

Sembra quasi una (felice) beffa del destino che uno come lui, sempre meticoloso nelle occasioni che contano, sia stato superficiale nel compiere quel gesto disperato, non prevedendo l'ipotesi che le auto parcheggiate in cortile potessero attutire l'impatto permettendogli di uscire vivo da quel volo disperato. C'è chi dice che i suicidi non riusciti siano suicidi non voluti fino in fondo. Chissà, a noi piace credere che Gianluca abbia rivolto l'ultimo pensiero a tutti coloro che avrebbero sofferto per la sua scomparsa, familiari, colleghi, appassionati di calcio, e che questo, per caso o per destino, gli abbia salvato la vita.

Chi è depresso non riesce più a provare sentimenti positivi né ad apprezzare l'affetto che lo circonda. Speriamo che presto Gianluca possa tornare a sentire quanto amore, da parte di tutti, c'è verso di lui.

Nota bibliografica

Invernizzi Descalzi Vanni. A cosa serve l'infelicità. Interpretazione e cura della depressione. Genova: ERGA Edizioni 2006

Rojas Marcos Luis. Arrendersi mai. Come trovare la carica per affrontare positivamente la vita. Milano: Sperling & Kupfer Editori 2006

Roukema Richard W. I disturbi mentali. Natura, sintomi e terapie. Quello che il paziente, la famiglia, gli amici e gli operatori devono sapere. Pisa: Plus Editore 2006

Di Bartolomei Agostino, Bianconi Giovanni, Salerno Andrea. L'ultima partita. Vittoria e sconfitta. Arezzo: Limina Edizioni 2000

Bergonzi Pier, Cassani Davide, Zazzaroni Ivan. Pantani. Un eroe tragico. Milano: Mondadori Editore 2005

Popper Karl R. Cattiva maestra televisione. Venezia: Marsilio Editore 2002

Menduni Enrico. La televisione. Bologna. Il Mulino 2004

Sartori Giovanni. Homo videns. Televisione e post-pensiero. Bari: Laterza 1997

Genna Giuseppe, Monina Michele. Costantino e l'Impero. Biografia non autorizzata del Divo nel Paese delle Meraviglie. Milano: Troppa 2005

Morvillo Candida. La repubblica delle veline. Vita, vezzi e vizi delle ragazze della tivù dagli anni '50 ai giorni nostri. Milano: Rizzoli 2003

Nove Aldo. Woobinda. E altre storie senza lieto fine. Roma: Castelvechi Editore 2005

Appendice

Diagnosi di Depressione

Il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quarta edizione (DSM IV), propone i

seguenti criteri per la diagnosi di episodio depressivo maggiore.

Cinque o più dei seguenti sintomi sono contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è costituito da umore depresso o perdita di interesse o piacere:

- Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riportato dal soggetto o come osservato da altri.
- Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno.
- Significativa perdita di peso, in assenza di una dieta, o significativo aumento di peso, oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno.
- Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno.
- Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno.
- Faticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno.
- Sentimenti di autosvalutazione oppure sentimenti eccessivi o inappropriati di colpa quasi ogni giorno.
- Diminuzione della capacità di pensare o concentrarsi, o difficoltà a prendere decisioni, quasi ogni giorno.
- Ricorrenti pensieri di morte, ricorrente ideazione suicida senza elaborazione di piani specifici, oppure un tentativo di suicidio o l'elaborazione di un piano specifico per commettere suicidio.

Inoltre:

- I sintomi causano disagio clinicamente significativo o un'alterazione del funzionamento sociale, lavorativo, o di altre importanti aree.
- I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza o a una condizione medica generale.
- I sintomi non sono meglio giustificati da lutto, cioè dopo la perdita di una persona cara i sintomi persistono per più di due mesi o sono caratterizzati da una compromissione funzionale marcata, autosvalutazione patologica, ideazione suicidaria, sintomi psicotici o rallentamento psicomotorio.

Riferimento bibliografico: Andreoli A, Cassano GB, Rossi R (eds). Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (American Psychiatric Association *DSM- IV-TR.*) IV Edizione. Elsevier-Masson 2002

Confinia Cephalalgica
2006;XV(2)

confinia cephalalgica

ASSOCIAZIONE DEI
PAZIENTI



Cosa chiede il paziente a internet: l'esperienza di "mammalara" (www.cefalea.it)
Relazione presentata alla V Edizione de "La settimana della Cefalea", Castrocara, 4-7 ottobre 2006

Lara Merighi, Ferrara
Associazione per i pazienti Al.Ce.

Internet ha talmente influenzato la mia vita da indurre mia figlia a pronunciare la frase **“mia mamma l’ha guarita Internet”**.

Chi mi conosce si chiederà di quale guarigione sto parlando dato che, come si suol dire, l’intervento è riuscito ma il paziente è morto.

La mia cefalea, infatti, è ancora più viva che mai.

Per cogliere il senso di questa frase, bisogna fare una breve premessa.

Ho consultato la maggior parte dei neurologi della mia città e non solo, con risultati alquanto nefasti sia per la mia testa sia per tutto il resto.

Penso che pochi siano stati pazienti diligenti quanto lo sono stata io; non leggevo neppure i bugiardini dei farmaci che assumevo, per non distogliermi dalla terapia.

Tuttavia, alla fine di ogni cura, dopo un breve periodo di apparente efficacia, mi ritrovavo con più male alla testa di prima e il morale giù fin sotto i tacchi.

A quel tempo avevo tre attacchi di emicrania alla settimana, associati a un dolore cefalalgico (dovuto all’abuso di farmaci) che non mi abbandonava mai e un’altro male alla testa che solo da poco mi hanno diagnosticato come cefalea a grappolo cronica.

Ero resistente alle terapie di profilassi e ai sintomatici, nonostante ciò, non uscivo neppure di casa se non avevo con me una buona scorta di iniezioni e compresse di Imigran.

Un pensiero fisso però mi accompagnava sempre, **“devo trovare chi mi toglie sto male alla testa”**.

Come sbagliavo.... Non volevo cambiare nulla di quel che pensavo e pretendevo che i medici mi curassero un male che neppure ora, dopo un bel po’ di anni, riescono a togliermi.

Sbagliavo io, ma sbagliava anche chi mi curava.

Ho capito tutto questo quando mi sono imbattuta nel professor Geppetti che mi ha in cura dal 1998; a quel tempo assumevo in media cinquanta dosi di Imigran e una ventina di altri antidolorifici al mese, avevo problemi di cuore, faticavo persino a respirare, ed ero fortemente dipendente da ogni sintomatico.

Il professor Geppetti è stato subito chiaro: **“il mal di testa non si guarisce ma si può migliorare, però si ricordi, che non avrà mai neppure un minimo di miglioramento se non la smette di assumere tutti quei sintomatici; ne deve ridurre l’uso a non più di tre compresse o iniezioni al mese”**.

Sono uscita da quella visita pensando che avrei troncato con chi mi voleva limitare a 3 sintomatici al mese.

Mi domandavo che cosa avrei dovuto fare per il resto dei giorni in cui avevo mal di testa, ma il punto era che l’aver dolore ogni giorno, mi creava una forte e continua sensazione di panico, perchè non riuscivo più a governare lo stato di ansia che il mio star male trasmetteva nella mia famiglia, mentre nel sociale trovavo molta incredulità, ed ero stanca sfinita di dare continue spiegazioni sulla mia sofferenza, ero talmente stanca di questo vivere, che trovavo la salvezza solo smettendo di pensare al futuro.

Mi era quindi inevitabile percepire la vita in modo precario, come fossi sempre in prossimità di un costante e imminente grave pericolo.

Una sera in cui ero più disperata del solito, mio figlio che era al computer, mi chiamò al suo fianco e digitando in un motore di ricerca la parola **cefalea**, apparve ai miei occhi il sito internet **www.cefalea.it**.

Sarebbe stato quello il **“veicolo”**, di quella che io chiamo la mia **“guarigione”**.

Avevo trovato l’accesso a un intero mondo di specialisti che parlavano di mal di testa, tanto, che l’emozione non mi fece dormire per tutta la notte.

E’ stato mio figlio ad avere l’idea di scrivere e fu così che nel 1999 scrissi alla Dr.

Sances la mia disperazione.

La risposta non tardò ad arrivare, ma non era la risposta che mi aspettavo, mi diceva che dovevo ricoverarmi perché assumevo troppi sintomatici.

Neppure per idea mi sarei ricoverata e se mai avessi dovuto smettere l'assunzione di tutti quei farmaci, lo avrei fatto a casa, pur sapendo di aver fallito in questo tante volte, nonostante il sostegno continuo del professor Geppetti.

Passavo molto tempo a leggere quello che stava scritto nel sito, leggevo notizie sul mal di testa e molte parlavano di come l'abuso di sintomatici lo peggiorasse, mi dovevo fidare, pensavo, era il sito di un ospedale.

Mi collegavo a quel sito, ogni volta che potevo essere aiutata con la connessione, scoprendo inoltre che si potevano lasciare dei messaggi, in uno spazio apposito che a quel tempo si chiamava "***i vostri commenti***".

La lettura di quelle pagine, mi hanno fatto capire che sbagliavo, non sarei mai guarita dal mio male, ma dovevo porre rimedio a quel modo di vivere, se volevo averla ancora, una vita da vivere.

Era l'inizio del gennaio 2003, e lì ho deciso che era arrivato il momento di smettere l'assunzione di tutti quei sintomatici, che ormai, a nulla più servivano.

Non posso neppure pensare a come mi sentivo dopo aver preso quella decisione.

Quando però non ne potevo più, accendevo il computer e non senza difficoltà, lasciavo scritto tutta la mia disperazione in quel piccolo libro virtuale chiamato "***i vostri commenti***".

A poco a poco altre persone hanno iniziato a scrivere e insieme a me con una frequenza giornaliera.

La solitudine, nella quale ho sempre vissuto la mia malattia, mi aveva portato a pensare di aver perso il controllo della mia vita; sentire invece che il mio male e le mie paure, erano anche, il male e le paure dei miei compagni e delle mie compagne con cui parlavo ogni giorno, mi dava la forza di "**combattere**" il nostro male anche per loro.

Avevo preso dimestichezza con il computer ed ero in grado navigando, di trovare le risposte che cercavo da sempre.

Potevo leggere intere pagine di specialisti che parlavano del mio male e come "**sconfiggerlo**", anche, imparando a non commettere errori.

Qualcosa stava cambiando dentro di me, sentivo che con l'aiuto di quel "**mezzo**", il tempo della mia astensione dai sintomatici si allungava sempre di più.

Avevo capito che comunicando la mia sofferenza e l'aver trovato chi mi ascoltava, svuotava la mia anima dalla rabbia e dal dolore che avevo tenuto dentro per tanto, tantissimo tempo.

Il cambiamento che notavo, non era nel dolore, anzi, quello se poteva colpiva pure di più, sentivo invece, che lentamente si allontanava dalla mia vita, la paura del mal di testa.

Visto che questo strumento mi serviva da terapia, tanto valeva che mi "**curassi**" al meglio, così, con l'aiuto di mio figlio, mi sono creata un angolino vicino al computer, dove col tempo mi sono portata il telefono, per poter conversare con le persone che incontravo ogni giorno nel forum.

Non ci potevo credere, potevo parlare finalmente del mio mal di testa, senza che qualcuno mi dicesse "**ma hai provato a farti curare?**".

Così potevo raccontare il mio star male ogni giorno e non solo nella mezz'ora della visita di controllo, scrivevo lì il mio dolore sapendo che qualcuno sarebbe arrivato in "**soccorso**".

Il soccorso che anche altri partecipanti hanno trovato.

Nel corso di questi 4 anni, lo spazio chiamato "***i vostri commenti***" si è trasformato in

“*forum di sostegno*” e i partecipanti sono diventati via via più numerosi, (ora siamo in 62), al punto da rendere necessaria l’introduzione di alcune regole di sicurezza.

Se prima prevaleva un flusso di messaggi di provenienza non sempre certa, ora gli ingressi sono regolati mediante la registrazione del codice fiscale e del telefono privato, in modo che l’identità di chi scrive possa agire come garanzia di sicurezza e di serenità per coloro che frequentano il forum.

Tante sono le testimonianze che rivelano quanto per noi è divenuto importante questo luogo di incontro.

C’è chi dice di avere conosciuto qui persone speciali che l’aiutano ad affrontare questa “condanna” come una normale patologia, e che quando la mente spazia tra pensieri drammatici, il “GRUPPO” l’aiuta a non sentirsi solo, cosicché incontrarci almeno una volta al giorno è come un farmaco ma senza contro-indicazioni.

Oppure dice che oltre a combattere la solitudine, l’aiuta a trovare tanti accorgimenti per stare meglio, per vivere la nostra malattia con dignità, forza e quando è possibile, serenità.

Ma dice anche che l’aiuto più grande l’ha avuto dal forum, in cui chi soffre ha diritto di parola e riceve quella carezza fraterna di cui ha tanto bisogno.

Ma trova anche un rifugio e un conforto, perché lo identifica con tutti noi che in esso siamo contenuti”.

E infine,

“Vi leggo sempre e so che ci sono molti nuovi arrivati, anche se non riesco a stare dietro all’evolversi del forum, mi piace pensare che comunque resta un luogo familiare e un gran punto di riferimento, grazie a voi che vi impegnate quotidianamente per tenerlo in vita e dando tanto calore a chi si aggira qui intorno sempre un po’ di nascosto”.

Quando leggo messaggi come quest’ultimo, penso siano le persone che ascoltano in silenzio quelle che stanno peggio.

La terapia dell’**ascolto** e della **parola** è diventata una specie di cura per molti, certamente, la mia principale terapia.

Anche in questo caso trova conferma la terapia del **pensiero** del professor Nappi perché questi **contatti** sono una forma di pensiero, che tende a modificare comportamenti in positivo, nel privato e nei rapporti con gli altri.

Infatti, Sara, un’amica cefalalgica che partecipa al forum, è diventata responsabile della sede regionale Al. Ce (Alleanza Cefalalgici) Valle d’Aosta e promotrice di una iniziativa presso l’ospedale di Aosta, in collaborazione con il Centro Cefalee, con l’intento di diffondere informazioni sulla cefalea, per aiutare i pazienti a meglio comprendere i propri disturbi e la possibilità di gestirli con trattamenti adeguati.

Inoltre le testimonianze dei partecipanti al forum sono state al centro di una pubblicazione dal titolo **“Mi fa male la testa - La nostra diversità. Nel silenzio della solitudine per questo nostro male invisibile”**.

Pubblicazione sostenuta dalla **FONDAZIONE CIRNA** e dall’Associazione **Al.Ce.** con la quale si è inteso dare maggiore visibilità a questa patologia, per renderla maggiormente riconosciuta e accettata, da noi stessi, da chi ci circonda e dalle istituzioni.



Confinia Cephalalgica. 15 anni di esperienza editoriale in Italia

Poster/comunicazione presentati al XX Congresso SISC, Roma 27-30 settembre 2006

Michelangelo Bartolo,^{1,4} Francesco Pierelli^{3,4}, Paolo Rossi¹, Simona Buscone¹, Silvia Molinari²,

Giorgio Sandrini¹ on behalf of Editorial Board of Confinia Cephalalgica

1 UCADH, sezione di Pavia, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

2 Direzione Scientifica, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

3 Dipartimento di Neurologia ed Otorinolaringoiatria, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Polo Pontino – ICOT, Latina

4 UCADH, sezione di Roma "La Sapienza", Roma

Confinia Cephalalgica nasce a Pavia, all' "Istituto Neurologico Casimiro Mondino" agli inizi degli anni '90, ispirata da un ciclo di Seminari Interdisciplinari sul tema delle cefalee che vide la nascita di una Collana di Aggiornamento sulle Cefalee. Ispirata dall'idea condivisa che "Le cefalee e le algie facciali non possono e non devono essere esclusiva riserva di caccia del superspecialista di turno, quello che con discutibile neologismo è stato chiamato "cefalologo... Confinia Cephalalgica sarà quindi, come il nome vuol suggerire, una rivista interdisciplinare che si propone di oltrepassare confini e steccati storici nell'interesse della ricerca e del progresso delle conoscenze".

E' così che il primo numero esce nel 1992 e, in quest'ottica originale, la rivista resta contestualizzata al suo "naturale" ambito biomedico. La Redazione Scientifica vede i referenti dei Centri UCADH (Centro Interuniversitario Cefalee e Disordini Adattativi), allora di Pavia, Parma, Modena e il Comitato di Consulenza costituito da esperti "diversi" dalla neurologia (fisiatri, ginecologi, immunologi, internisti, oculisti ortopedici, otorinolaringoiatri, etc...); dal 1998 al 1999 è organo di collegamento della SISC e viene istituito un Comitato Editoriale strutturato dai responsabili dei diversi Centri Cefalee e il Presidente in carica della Società stessa. Con l'ultimo numero del 1999 la rivista diventa organo di collegamento dell'UCADH.

Nel 2001 un redazionale dal titolo "Oltre Confinia: dalla medicina alle scienze psicosociali" introduce un'evoluzione del seriale che "...si appresta ad estendere il suo campo di competenza, trasformandosi da rivista a carattere interdisciplinare sulle cefalee ad esclusivo interesse biomedico, a rivista con angolo di osservazione allargato, anche a discipline più propriamente appartenenti all'area delle scienze umane e del comportamento in particolare, al fine di cogliere l'individuo nella sua globalità relazionale, esterna ed interna, calato nelle diverse realtà familiari, sociali, economiche, storiche, etc...".

*E' così che con il progredire del "pensiero editoriale", dal 2002 si rinnova il Board: la Direzione Editoriale passa alla guida di un rappresentante dei pazienti (Presidente Al.Ce.), il Comitato Scientifico è garantito dai responsabili delle sezioni UCADH e il Comitato di Consulenza affianca alle figure codificate di medici e ricercatori, quelle di esperti e studiosi di "altre" discipline costituendo una propria area transculturale. Da qui in poi *Confinia* diventa terreno nel quale neurologi, filosofi, letterati, storici della medicina e della medicina popolare, antropologi etc... si incontrano per scrivere insieme sulle cefalee.*

Ed è a questo punto che a fianco di editoriali sempre molto stimolanti e di contributi scientifici a "diverso taglio", comincia ad apparire una prima nota a margine "L'arte

emicranica come strumento di studio dell'ispirazione artistica" tema che diventa nei numeri successivi protagonista di vere e proprie rassegne; il bollettino dedicato ai pazienti e familiari, "Cefalea Today"; i racconti dei pazienti che partecipano alla prima edizione del concorso letterario "Cefalee in cerca d'autore"; brevi e suggestivi saggi di storia della medicina e tradizione popolare...

La pubblicazione di *Confinia* avviene con regolare periodicità trimestrale fino al 2001, divenendo in seguito quadrimestrale; nel 2005 si è rinnovata la veste grafica e dal 2006 è pubblicata solo on line con accesso libero su "Il sito italiano della Cefalea" (<http://www.cefalea.it/>) dove è disponibile in "Archivio" dall'anno 2001.

Indicizzata ancora oggi in Embase ha avuto, seppur in modo poco significativo, anche Impact Factor (0,111 nel 1999; 0,045 nel 2000; 0 nel 2001; 0,035 nel 2002; 0,061 nel 2003). Ma questo lo diciamo più che altro come una curiosità. La rivista non ha tali obiettivi; per questo ci sono altri giornali a favore della ricerca e della comunità scientifica.

Confinia, invece, è piuttosto un esempio significativo di come una certa pubblicazione italiana vada tutelata e garantita. E un'esperienza di sinergie che dà voce a contributi e riflessioni di profonda e diversa natura nel campo di una patologia dove, chi ne è coinvolto, possa aprire questo mondo ad altre frontiere, insomma riesca ad oltrepassare il *confine*. E in questo senso anche il World Wide Web ci aiuterà.

Non è un caso che *l'e-journal*, strumento di coinvolgimento interculturale sul tema delle cefalee tra le comunità linguistiche italofone, presenterà titoli ed abstracts anche in lingua spagnola.

Sebbene nostalgici della carta, la sfida è stata accettata; il tutto con l'ambizione di costruire, con l'edizione on line, un valore aggiunto, di fare ancora un passo avanti.

La sfida futura sarà dunque il confronto con le cefalee in rete...

Nota bibliografica

Manzoni G.C. *Perché Confinia Cephalalgica?* *Confinia Cephalalgica* 1992;1(1):9-10

Nappi G. *Oltre Confinia: dalla medicina alle scienze psicosociali.* *Confinia Cephalalgica* 2001;10(3):85-86

Nicola U, Podoll K. *L'arte emicranica come strumento di studio dell'ispirazione artistica.* *Confinia Cephalalgica* 2001;10(3):137-144

Manzoni G.C. *Confinia Cephalalgica 10 anni dopo.* *Confinia Cephalalgica* 2002;11(1):7-8

Bianchini LM. *Paracelo, uomo medievale, alchimista ma anche innovatore pioniere della moderna speculazione scientifica...* *Confinia Cephalalgica* 2003;12(1):25-32

Bevilacqua F. *Usabilità e uso dei periodici elettronici.* *Biblioteche oggi* 2003;21(3):5-13

Confinia Cephalalgica 2006;XV(2)

confinia cephalalgica

ABSTRACTS DI INTERESSE



Dalla letteratura internazionale

A cura di Paola Torelli

Medication-overuse headache in patients with cluster headache.

Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ.

L'*overuse* di farmaci sintomatici rappresenta un problema di rilievo per molti pazienti, seguiti nei Centri Cefalee, affetti da emicrania senz'aura o da cefalea di tipo tensivo. Non è noto se l'*overuse* di sintomatici è un fenomeno presente anche in soggetti affetti da cefalea a grappolo (CG). Gli autori di questo articolo hanno ricostruito retrospettivamente la storia clinica di un gruppo di 17 pazienti (13 uomini e 4 donne) affetti da CG (7 con CG episodica e 10 con CG cronica) che hanno sviluppato una cefalea associata ad *overuse* di farmaci legata all'assunzione di varie sostanze, in monoterapia o in associazione, quali analgesici (n = 9), caffeina (n = 1), oppioidi (n = 10), ergotamina (n = 3) e triptani (n = 14).

Le forme di cefalea diagnosticate secondo i criteri della seconda edizione della classificazione della International Headache Society sono le seguenti: cefalea associata ad *overuse* di triptani in 3 soggetti, cefalea associata ad *overuse* di oppioidi in 1 paziente e cefalea associata ad *overuse* di ergotamina in 1 caso.

In circa la metà dei pazienti (n = 8) la cefalea associata ad *overuse* di farmaci sintomatici era bilaterale, di tipo gravativo, ad andamento quotidiano. Negli altri 9 soggetti la cefalea associata ad *overuse* di farmaci sintomatici era di tipo pulsante (n = 5), oppure associata ad almeno 1 sintomo neurovegetativo, quale ad esempio la nausea (n = 6), oppure peggiorata in seguito ai movimenti della testa (n = 5). In 15 pazienti era presente una storia familiare e/o personale di emicrania. In altri 2 soggetti è riportata una familiarità positiva per una forma di cefalea non meglio definita. La disassuefazione è stata effettuata in 13 soggetti e si è rivelata efficace. Gli autori concludono che i soggetti affetti da CG dovrebbero essere attentamente valutati dal punto di vista dell'*overuse* di farmaci sintomatici, soprattutto quelli con una storia personale o familiare di emicrania. Ciò che non è chiaro, però, è se i pazienti utilizzavano i farmaci responsabili della cefalea da *overuse* per trattare la CG oppure per un altro tipo di cefalea. In quest'ultimo caso si potrebbe trattare di una semplice associazione tra 2 forme di cefalea e la CG potrebbe non essere correlata in alcun modo all'*overuse*.

[*Neurology 2006;67:109-13*](#)

Testosterone replacement therapy for treatment refractory cluster headache.

Stillman MJ.

Studi recenti individuano come meccanismo fondamentale per la genesi della cefalea a grappolo (CG) una disfunzione ipotalamica e, in particolare, un'iperattività metabolica della regione soprachiasmatica. Questa ipotesi è suffragata dalla presentazione periodica di questa cefalea e dai ritmi circadiani che caratterizzano l'andamento delle crisi. Inoltre, è noto che la CG prevale nel sesso maschile e un tempo si pensava che questi soggetti avessero un aspetto particolarmente mascolino. Recenti studi neuroendocrini e ricerche sul sonno hanno descritto un'associazione tra i livelli di gonadotropine e corticotropine e la secrezione di melatonina a livello della ghiandola pineale. L'obiettivo di questo studio è evidenziare gli eventuali fattori predittivi la risposta al trattamento con testosterone in soggetti affetti da CG. L'autore dell'articolo ha considerato 9 pazienti (7 maschi e 2 femmine), visti tra luglio 2004 e febbraio 2005, che avevano una storia di CG resistente ai comuni trattamenti farmacologici in un'età compresa tra 32 e 56 anni ed inoltre presentavano livelli sierici di testosterone inferiori alla norma o ai limiti inferiori della norma. Sette erano affetti da CG cronica, definita secondo i criteri della classificazione della International Headache Society del 2004, e 2 da CG episodica con periodi attivi di durata di parecchi mesi.

Questi soggetti non avevano tratto beneficio dalla somministrazione dei massimi dosaggi utilizzabili di verapamil (960 mg al dì), dal carbonato di litio, dai farmaci antiepilettici, dalla diidroergotamina somministrata per via parenterale, dalla melatonina (12 o più mg al giorno) e dall'inalazione ossigeno puro al alto flusso.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un esame obiettivo generale e neurologico e sono stati effettuati la valutazione del profilo lipidico, il dosaggio del PSA (se indicato), dell'LH, dell'FSH e del testosterone (libero e totale). I 9 pazienti studiati avevano livelli di testosterone bassi o ai limiti inferiori della norma. Con l'assunzione di testosterone (5/7 pazienti maschi) o della combinazione di testosterone ed estrogeni (due pazienti femmine) i soggetti sono stati liberi da crisi nelle 24 ore successive alla somministrazione ormonale. Quattro soggetti maschi affetti da CG cronica con un dosaggio di testosterone basso sono andati in fase di remissione. Gli autori concludono che bassi livelli ematici di testosterone in pazienti con CG cronica o episodica refrattaria ai comuni trattamenti farmacologici possono essere l'indicatore di una risposta positiva al trattamento sostitutivo con testosterone.

[Headache 2006;46:925-33](#)

EFNS guideline on the drug treatment of migraine - report of an EFNS task force.

Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS (Members of the task force).

Le linee guida stilate dalla *task force* della European Federation of Headache Society (EFNS) sono relative all'emicrania. L'obiettivo è fornire raccomandazioni in merito alle terapie farmacologiche disponibili per il trattamento sintomatico e preventivo dell'emicrania. Non sono oggetto di questo documento i trattamenti non farmacologici. Non viene specificata l'utenza a cui destinata questa linea guida e per quel che riguarda la diagnosi di emicrania si fa riferimento alla classificazione della International Headache Society (seconda edizione, 2004). La revisione della letteratura è stata effettuata considerando le pubblicazioni apparse fino a gennaio 2005 (non viene specificato il primo anno preso in considerazione) e nella ricerca sono state utilizzate le seguenti parole chiave: emicrania ed aura. La ricerca è stata fatta consultando il MedLine, il Science Citation Index e la Cochrane Library. Sono state visionate pubblicazioni in inglese, tedesco o francese relative a trials clinici controllati o a serie cliniche riferite ad almeno 5 soggetti. Inoltre, sono stati valutati alcuni libri di testo e le raccomandazioni per il trattamento dell'emicrania tedesche. I livelli di evidenza e le classi di raccomandazione applicati sono quelli della EFNS del 2004. Vengono riportate 171 voci bibliografiche. Le raccomandazioni emerse sono basate sulla revisione degli studi clinici disponibili e sul consenso di un gruppo di esperti (*task force* della EFNS). Tutti i membri della *task force* hanno valutato in modo indipendente tutte le pubblicazioni. La prima versione delle raccomandazioni è stata stesa dal responsabile della *task force* ed è stata letta e commentata via e-mail da tutti i componenti del gruppo e successivamente è stata modificata secondo le opinioni espresse dai vari membri. Un analogo procedimento è stato seguito per la seconda stesura delle raccomandazioni. Il testo definitivo è stato approvato all'unanimità da tutti i componenti della *task force*. Le modalità di valutazione della validità di queste raccomandazioni non sono specificate. Nel testo viene indicata la necessità di una revisione da effettuare entro 2 anni e l'intento di completare il documento con le raccomandazioni inerenti i trattamenti non farmacologici. Il testo è strutturato nel seguente modo:

- Aspetti epidemiologici, clinici e diagnostici dell'emicrania.
- Revisione dei risultati in merito ai farmaci studiati per il trattamento acuto dell'emicrania suddivisi nei seguenti gruppi: analgesici, antiemetici, ergot-derivati, triptani.
Tra gli analgesici i farmaci che hanno un livello A (1° scelta) di raccomandazione sono l'acido acetilsalicilico, l'ibuprofene, il naprossene, il diclofenac, il paracetamolo, l'associazione acido acetilsalicilico+paracetamolo+caffeine, il metamizolo, il fenazone (disponibile in Italia solo in gocce ad uso otologico) e l'acido tolfenamico (non disponibile in Italia).
Tutti i triptani (incluso il naratriptan non commercializzato in Italia) hanno un livello di raccomandazione di classe A (1° scelta).
- Revisione dei risultati in merito ai farmaci studiati per il trattamento preventivo dell'emicrania suddivisi nei seguenti gruppi: beta-bloccanti, calcio-antagonisti, antiepilettici, FANS,

antidepressivi, miscellanea.

I farmaci con un livello A di raccomandazione (1° scelta) sono il metoprololo, il propranololo, la flunarizina l'acido valproico e il topiramato. I farmaci con un livello B (2° scelta) di raccomandazione sono l'amitriptilina, il naprossene, il *petasites* (non disponibile in Italia) e il bisoprololo. I trattamento con una raccomandazione di livello C (3° scelta) sono l'acido acetilsalicilico, il gabapentin, il magnesio, il tanacetum parthenium, la riboflavina il coenzima Q10, il candesartan, il lisinopril e la metisergide.

- Situazioni specifiche:
 - o Eemicrania mestruale
 - o Eemicrania in gravidanza
 - o Eemicrania nei bambini e negli adolescenti

[*Eur J Neurol 2006;13:560-72*](#)

Characteristics and treatment of headache after traumatic brain injury: a focused review.

Lew HL, Lin PH, Fuh JL, Wang SJ, Clark DJ, Walker WC.

La cefalea è uno dei sintomi che più frequentemente viene riferito dai soggetti che hanno avuto un trauma cranico. In accordo con la seconda edizione della classificazione della International Headache Society viene definito *cefalea post-traumatica* quel mal di testa che esordisce entro una settimana dal trauma cranico oppure entro una settimana dalla ripresa dello stato di coscienza. Benché molte forme di cefalea post-traumatica si risolvano spontaneamente in 6-12 mesi, il 18-33% dei casi persiste per oltre 1 anno. Gli autori di questo articolo hanno effettuato una revisione della letteratura su questo argomento ed hanno evidenziato che molti soggetti affetti da cefalea post-traumatica riferiscono caratteristiche cliniche molto simili alla cefalea di tipo tensivo (il 37% di tutte le cefalee post-traumatiche) e all'emicrania (il 29% di tutte le cefalee post-traumatiche). Nonostante non vi siano protocolli di trattamento universalmente accettati relativi alla terapia di questa forma di cefalea, molti medici curano la cefalea post-traumatica con gli stessi farmaci utilizzati nelle cefalee primarie.

Vista l'estrema eterogeneità dei comportamenti e delle terminologie utilizzati è fondamentale che vengano condotti degli studi farmacologici randomizzati, controllati verso placebo e in doppio cieco per ottenere delle indicazioni terapeutiche precise in questo campo ancor oggi poco studiato.

[*Am J Phys Med Rehabil 2006;85:619-27.*](#)

Predictors of hazardous alcohol consumption among patients with cluster headache.

Schurks M, Kurth T, Knorn P, Pageler L, Diener HC.

L'obiettivo di questo studio è verificare se esistono dei fattori predittivi un elevato consumo di bevande alcoliche in pazienti affetti da cefalea a grappolo (CG). Gli autori hanno studiato 246 soggetti tedeschi affetti da CG mediante la somministrazione dell'AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test). Il questionario è composto da 10 domande e la risposta a ciascuna di esse consente di ottenere un punteggio da 0 a 4; lo score totale del test è pertanto compreso tra 0 e 40. Questo strumento consente di rilevare l'assunzione "pericolosa" (> 20 gr. al dì nelle donne e > 30 gr. al dì negli uomini; AUDIT ³ a 5) o "dannosa" di alcolici e la dipendenza da sostanze alcoliche nei 12 mesi precedenti la somministrazione del test. Nel gruppo indagato il consumo medio giornaliero di alcol è pari a 6.5 grammi e l'AUDIT è risultato ³ a 5 nel 21.5% dei casi (n = 53). Fattori predittivi per un'assunzione eccessiva di bevande alcoliche sono a) il sesso maschile [odds ratio (OR) 4.15, intervallo di confidenza 95% 1.35, 12.71], b) la forma episodica della CG (OR 4.8, intervallo di confidenza 95% 1.38, 16.67) e c) un'attività lavorativa poco impegnativa (OR 2.28, intervallo di confidenza 95% 1.15, 4.51). Gli autori sottolineano

che i risultati del loro studio indicano che i pazienti affetti da CG fanno uso di una quantità inferiore di alcolici rispetto alla popolazione generale tedesca, in cui l'assunzione media quotidiana di alcol è pari a 22.9 gr., e che la CG sembra essere un fattore protettivo verso l'eccessiva assunzione di bevande alcoliche. Inoltre, i fattori predittivi l'eccessivo introito di alcol in soggetti con CG non sono differenti rispetto a quelli descritti nella popolazione generale tedesca. È possibile che il basso consumo di alcolici nei pazienti affetti da CG sia determinato dal fatto che l'alcol, anche in piccole quantità, può scatenare gli episodi di cefalea durante i periodi attivi.

[Cephalalgia 2006;26:623-7.](#)

Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment.

Schurks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener HC.

La cefalea a grappolo (CG), sebbene sia una forma rara, ha caratteristiche cliniche ben definite. Nonostante ciò la percentuale di diagnosi scorrette è abbastanza elevata in pazienti affetti da questa forma di cefalea. L'obiettivo di questo studio è descrivere le caratteristiche cliniche e il trattamento farmacologico in un campione di 246 soggetti affetti da CG provenienti da un Centro Cefalee e dalla popolazione generale. La diagnosi è stata effettuata secondo i criteri della classificazione della International Headache Society tramite un questionario standardizzato somministrato durante un'intervista diretta nel 24.4% dei casi (n = 60), telefonicamente nel 55.3% dei casi (n = 136) e spedito per posta nel rimanente 20.3% dei soggetti (n = 50). La maggior parte dei soggetti considerati (75.6%) non è mai affetto al Centro Cefalee. Il campione è costituito da 191 maschi (77.6%) e da 55 femmine (22.4%). L'età media alla prima diagnosi è 36.9 anni. 184 (74.8%) soggetti sono affetti da CG episodica, 41 (16.7%) soffrono di CG cronica, mentre 21 (8.5%) sono stati intervistati nel corso del primo periodo attivo e quindi non è stato possibile stabilire il tipo di periodismo. Nel 98.8% dei soggetti sono presenti, durante le crisi di cefalea, segni autonomici a livello del distretto cranico; nausea e vomito sono riferiti dal 27.8% dei pazienti e foto- e fonofobia sono presenti nel 61.2% dei casi. L'agitazione psicomotoria è riportata solo dal 67.9% dei casi, mentre in altre casistiche è ben più rappresentata. Nel 23% dei casi viene descritta un'aura emicranica tipica che precede l'attacco di CG. Il 65.9% dei soggetti è fumatore, mentre circa la metà dei pazienti riferisce che l'alcol è in grado di scatenare le crisi di CG (nel 70% dei casi si tratta di vino rosso). L'87% dei soggetti utilizza i farmaci di 1° scelta per il trattamento acuto della CG (triptani nel 77.6% dei casi, ossigeno nel 71.1% dei casi) e l'iniezione di sumatriptan sottocute è la terapia più efficace (81.2% dei casi). Il verapamil è il farmaco ad azione preventiva utilizzato più frequentemente (70.3% dei soggetti), seguito dagli steroidi (57.7% dei casi) che sembrano essere egualmente efficaci. Gli autori concludono che ancora molti pazienti con CG non ricevono un trattamento adeguato.

[Headache 2006;46:1246-54.](#)